

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1925

N^o

THÈSE

POUR LE

71

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

MARCHAL GEORGES-ALFRED

Interne des Hôpitaux de Paris

Né à Saint-Mandé (Seine), le 7 Octobre 1892

LA LEUCOPÉDÈSE GASTRIQUE

Président : M. ACHARD, Professeur

PARIS

SOCIÉTÉ MODERNE D'IMPRESSION ET D'ÉDITION

44, Rue de Lisbonne, 44

—
1925

85

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Année 1925

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

MARCHAL GEORGES-ALFRED

Interne des Hôpitaux de Paris

Né à Saint-Mandé (Seine), le 7 Octobre 1892

LA LEUCOPÉDÈSE GASTRIQUE

Président : M. ACHARD, Professeur

PARIS

SOCIÉTÉ MODERNE D'IMPRESSION ET D'ÉDITION

44, Rue de Lisbonne, 44

—
1925

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen : M. ROGER

Professeurs :

Anatomie	
Anatomie médico-chirurgicale	
Physiologie	
Physique médicale	
Chimie organique et chimie générale	
Bactériologie	
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	
Pathologie et Thérapeutique générales	
Pathologie médicale	
— chirurgicale	
Anatomie pathologique	
Histologie	
Pharmacologie et matière médicale	
Thérapeutique	
Hygiène	
Médecine légale	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	
Pathologie expérimentale et comparée	

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance

Clinique des maladies des enfants

—	—	mentales et des maladies de l'encéphale
—	—	cutanées et syphilitiques
—	—	du système nerveux
—	—	infectieuses

— chirurgicale

— urologique

— d'accouchements

— gynécologique

— thérapeutique médicale

— oto-rhino-laryngologique

— thérapeutique chirurgicale

— propédeutique

MM.

NICOLAS
CUNEO
M. RICHERT
ANDRÉ BROCA
DESGREZ
BEZANÇON
BRUMPT
MARCEL LABBE
SICARD
LEGÈNE
LETULLE
PRENANT
RICHAUD
CARNOT
LÉON BERNARD
BALTHAZARD
MENÉTRIER
ROGER
GILBERT
CHAUFFARD
ACHARD
WIDAL
MARFAN
NOBÉCOURT
CLAUDE
JEANSELME
GUILLAIN
TEISSIER
DELBET
HARTMANN
LEJARS
GOSSET
LEGUEU
COUVELAIRE
BRINDEAU
JEANNIN
JEAN-LOUIS FAURE
VAQUEZ
SEBILEAU
DUVAL
SERGENT

Agrégés en exercice

MM.			
ABRAMI	CHAMPY	JOYEUX	MOURE
ALGLAVE	CHIRAY	HENRI LABBÉ	MULON
AUBERTIN	CLERC	LARDENNOIS	PHILIBERT
BASSET	DEBRÉ	LE LORIER	RIBIERRE
BAUDOIN	I. DE JONG	LEMAITRE	RICHERT Fils
BINET	DUVOIR	LEMIERRE	ROUVIÈRE
BLANCHETIÈRE	ECALLE	LÉVY-SOLAL	TANON
BRANCA	FIESSINGER	LHERMITTE	TIFFENEAU
BRULÉ	FOIX	LIAN	VAUDESCAL
BUSQUET	GARNIER	MATHIEU	VERNE
CADENAT	HARVIER	METZGER	VILLARET
	HEITZ-BOYER	MOCOQUOT	WELTER
	HOVELACQUE	MONDOR	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA SOEUR

A MON PÈRE

A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. ACHARD

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

*En témoignage respectueux de ma
reconnaissance et de mon admira-
tion.*

A MON MAITRE

LE DOCTEUR LÖEPER

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ

*qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse;*

*qui nous a prodigué ses précieux
conseils, et nous a toujours guidé
avec la plus grande bienveillance;
en témoignage de profonde gratitude.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stages bénévoles.

M. LE DOCTEUR CHAPUT (*in memoriam*) }
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEGRY } 1911-12

Stages.

M. LE PROFESSEUR RECLUS (*in memoriam*) }
M. LE PROFESSEUR CHAUFFARD } 1912-13
M. LE DOCTEUR CAUSSADE : 1913-1914.

Externat.

M. LE PROFESSEUR GOSSET : 1914 (mars-juillet).
M. LE DOCTEUR CLOVIS VINCENT : (août) 1919-1920.
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CASTAIGNE }
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ N. FIESSINGER } 1920

Internat.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FOIX } Internat provisoire
M. LE DOCTEUR DARRE } 1920-1921
M. LE DOCTEUR COMTE }
M. LE DOCTEUR LION } 1^{re} année 1921-1922
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LÖEPER : 2^e année 1922-23
M. LE PROFESSEUR ACHARD : 3^e année 1923-1924.
M. LE PROFESSEUR JEANSELME
M. LE DOCTEUR BERGÉ (*in memoriam*) } 4^e année
M. LE DOCTEUR RENÉ BÉNARD } 1924-1925
M. LE DOCTEUR LAUBRY }

A M. LE PROFESSEUR BRINDEAU.

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GOUGEROT.

A MM. LES DOCTEURS FAROY, FAURE-BEAULIEU,
FLANDIN, FEUILLIÉ, ROUILLARD, MÉDECINS DES HÔPITALS.

A MM. LES DOCTEURS JACOB, LEBLANC, LYON-CAEN,
MOUZON, PERNET, PAILLARD.

A MM. LES DOCTEURS MARTIN, A. PETIT, de l'Institut
Pasteur.

A MES MAÎTRES EN SORBONNE

M. LE PROFESSEUR DASTRE (*in memoriam*).

MM. LES DOCTEURS BIERRY, PORTIER.

INTRODUCTION

L'évolution des leucocytes dans le tractus digestif a surtout été étudiée dans l'intestin, depuis la description princeps d'Eberth : en 1864, cet auteur vit des cellules lymphoïdes insinuées entre des cellules épithéliales de l'intestin. De nombreux histologistes ont ensuite précisé et figuré les phases de la migration leucocytaire aboutissant à la lumière intestinale.

La présence de globules blancs dans l'épaisseur de la muqueuse gastrique, et leur passage dans la cavité, avaient été décrits avant les recherches que nous avons entreprises depuis 1922 en collaboration avec notre maître Læper. Mais alors que dans l'intestion la structure des formations lymphoïdes était minutieusement décrite, et que tous les aspects de la migration leucocytaire avaient été représentés, les descriptions histologiques accordaient une bien moindre importance à la présence de globules blancs dans les parois de l'estomac.

Les auteurs discutent encore sur la constance, le nombre, le volume, le groupement, l'état permanent ou transitoire, la valeur physiologique ou pathologique, c'est-à-dire sur tous les caractères des *nodules lymphoïdes* situés au contact de la couche musculaire muqueuse de l'estomac.

Quant à l'*infiltration diffuse des leucocytes* dans

l'épaisseur de la muqueuse, leur présence de longues files interglandulaires *était considérée comme un indice pathologique*, pour ainsi dire la signature anatomique d'une gastrite.

Enfin le passage des globules blancs à la surface de la muqueuse gastrique, par de minimes effractions, avait été aperçue, et notée en plusieurs descriptions. Mais cette chute de leucocytes dans la cavité stomacale *observée seulement par la méthode histologique*, apparaissait comme un phénomène accessoire, fortuit, moins constant et moins intense que le processus décrit dans l'intestin.

En effet, les leucocytes transsudés à travers l'épithélium de l'estomac ne restent qu'en infime minorité accolés à la surface par un magma muqueux.

Pour apprécier l'importance de l'exode leucocytaire *il manquait la recherche systématique des globules blancs et leur mesure objective* dans les divers liquides de digestion gastrique extraits par tubage.

Ces deux méthodes d'examens servirent de bases à toutes les épreuves et expériences, dont les résultats furent communiqués par notre maître Lœper et par nous à la Société de Biologie.

Au cours de nos travaux sur la cytologie de multiples liquides de digestion gastrique, nous avons observé des leucocytes dans tous les culots de centrifugation. La quantité de globules blancs, sommairement appréciée sur lames à chaque examen, se révélait variable d'un cas à l'autre, mais surtout abondante après ingestion de bouillon peptoné.

Il s'agissait d'un *caractère constant*, dont nous avons

mesuré les modalités par des numérations à la cellule de Nageotte. D'autre part, nous avons effectué nos prélèvements à des heures bien déterminées.

Nos résultats, grâce à la méthode des séries interrompues, puis des séries continues, et grâce aux numérations des leucocytes contenus dans les liquides gastriques ont pu s'exprimer en tableaux comparatifs, et se transcrire graphiquement.

Nous avons varié la composition des repas d'épreuve, que nous avons administrés sous *forme liquide pour la commodité des examens*, et nous avons ainsi reconnu les influences diverses des trois grandes catégories d'aliments, albuminoïdes, graisses et hydrates de carbone sur l'attraction des globules blancs dans l'estomac.

Pour rendre compte de ce *phénomène constant, physiologique*, nous avons d'abord usé du terme de leucogénèse, que A. Marie et Donnadieu avaient employé pour la première fois en 1911, dans une communication à l'Académie des Sciences : « Leucogénèse et épithélium intestinal ». Mais la suite de nos recherches nous ayant montré que ces passages de leucocytes trouvaient avant tout leur cause dans le phénomène général décrit par Cohnheim, la *Diapédèse*, nous avons adopté le nom de *Leucopédèse*, qui nous a été proposé par le professeur Richet, à la séance de la Société de Biologie où nous fîmes notre première communication.

Après avoir mesuré l'intensité du phénomène sous de multiples influences, nous avons transposé dans le domaine particulier de la physiologie gastrique certaines des recherches qui ont permis de découvrir aux leucocytes sanguins de nombreuses fonctions.

Rappelons brièvement les propriétés des globules

blancs, que nous étudierons dans la cavité gastrique.

La *phagocytose*, découverte par *Metchnikoff* en 1887, retint seule l'attention des chercheurs durant plusieurs années; ses rapports avec le chimiotactisme ont été discutés.

En 1899 une communication d'*Achalme* à la Société de biologie ouvrit la voie à l'étude des ferments digestifs élaborés par les leucocytes. En Allemagne, nombre d'auteurs approfondirent ensuite cette découverte; ils n'ont du reste pas cité une seule fois la priorité d'*Achalme*, ainsi que l'observe notre maître N. *Fiesinger* dans son livre « Les ferments des leucocytes », riche de documents et de belles conceptions biologiques.

Enfin, le rôle des leucocytes dans l'immunité a fait l'objet de nombreux travaux et de mainte controverse : tous les modes d'action des globules blancs dans la défense de l'organisme sont loin d'être élucidés.

Nous avons voulu observer dans quelle mesure les nouvelles conditions, créées aux globules blancs par la traversée de la muqueuse gastrique, modifiaient ces fonctions primordiales.

C'est ainsi que nous avons abordé le problème de la leucopédèse à un point de vue physiologique. Les examens des repas d'épreuve nous en ont indiqué les grandes lignes chez l'homme. L'étude de certains cas pathologiques nous a fourni quelques déductions thérapeutiques. L'expérimentation nous a permis, chez le chien, de confronter les mesures objectives avec les renseignements histologiques.

Grâce à la collaboration de ces méthodes différentes,

nous avons pu soupçonner la portée générale de la leucopédèse gastrique et en montrer l'importance.

Nous résumons d'abord les principales connaissances sur l'évolution des leucocytes dans l'intestin et dans l'estomac, notions qui ressortissent aux domaines de l'histologie, de la physiologie et de l'hématologie. Cette subdivision n'est pas commandée uniquement par une analyse schématique; elle répond assez bien à l'isolement de ces données, enfermées pour la plupart dans des cases scientifiques indépendantes. A part *Hofmeister*, puis *Heidenhain*, qui accomplirent un remarquable effort de synthèse, rares sont les auteurs qui ont essayé d'établir une solidarité entre les acquisitions éparses.

Après ce rappel historique, nous rendrons compte de nos travaux, entrepris sous la direction de notre maître *Lœper*. Nous exposerons :

notre technique, puis

les variations d'ordre alimentaire dans la leucopédèse,

l'influence des sécrétions glandulaires sur ce phénomène,

le rôle des substances irritantes,

l'influence psychique,

la présence de globules blancs dans les liquides à jeun,

les influences modificatrices du système nerveux autonome.

Nous étudierons ensuite :

les propriétés digestives et antitoxiques, des leucocytes attirés périodiquement dans l'estomac,

les mécanismes liés à l'action des leucocytes,
les aspects de ceux-ci dans la muqueuse,
enfin les déductions pathologiques et thérapeutiques
de ces recherches.

Nous ferons un exposé assez court de nos recherches
personnelles sur l'évolution des leucocytes dans l'intestin
grêle, celui-ci ne peut, en effet, être exploré dans sa
totalité que par expérimentation.

Enfin, bien qu'une certaine confusion ait pu s'établir
parfois, en raison des similitudes de termes, entre la
leucopédèse gastrique et la leucocytose digestive, nous
ne traiterons pour ainsi dire pas de celle-ci, par ailleurs
abondamment étudiée et insuffisamment connue. Cha-
cun des deux phénomènes biologiques possède en propre
ses manifestations et ses moyens d'étude : afflux dans la
cavité gastrique pour la leucopédèse, variations péri-
phériques pour la leucocytose digestive. *Nous nous limi-
terons, en somme, à l'étude des migrations leucocytaires
à partir des parois du tractus digestif, en développant
surtout le déterminisme de la leucopédèse gastrique.*

Nous avons poursuivi quelques-unes de nos recher-
ches, inspirées par le docteur Lœper, dans les services
du professeur Achard et du professeur Jeanselme : nous
tenons à remercier tout particulièrement nos deux
maîtres de la bienveillance qu'ils nous ont témoignée.

HISTORIQUE

CHAPITRE PREMIER

Les notions histologiques sur le tissu lymphoïde de l'intestin grêle

C'est en 1864 qu'*Eberth* observe la migration de cellules lymphatiques au travers l'épithélium intestinal. Les années suivantes, de nombreux auteurs, principalement en Allemagne, ont confirmé et précisé le phénomène, tout en ouvrant des controverses scientifiques.

Arnstein, en 1867, conclut à une migration de cellules lymphoïdes entre les cellules épithéliales, aboutissant à la lumière de l'intestin. Il rapproche ce processus d'autres migrations analogues qui peuvent se produire dans d'autres muqueuses : œsophagienne, chez les batraciens, *gastrique* chez les batraciens et les mammifères.

Expérimentalement, chez le lapin, il provoque un afflux de globules blancs dans le stroma des villosités, deux heures après une injection d'huile dans une anse intestinale. Il constate, en même temps, une grosse dis-

tension de l'anse, dont les vaisseaux sont gorgés de sang. A l'examen microscopique, les villosités sont bourrées de globules blancs, et l'auteur voit un certain nombre de ceux-ci dans l'épithélium, les uns insinués entre les cellules épithéliales, et les autres à l'intérieur même des cellules.

Suivant son expression, la traversée des globules semblait « dessinée, imprimée dans l'épithélium ».

Arnstein estime que les cellules migratrices parviennent en partie seulement à la surface de la muqueuse. D'après ses observations, un grand nombre de ces cellules sont manifestement *retenues à l'intérieur de la muqueuse*.

Enfin il note la présence de grandes cellules jaunes : « ce ne sont que des cellules lymphoïdes chargées de graisse et qui ont probablement subi un reflux ».

Ainsi, en combinant les méthodes histologiques et physiologiques, cet auteur a eu le mérite de saisir, pour la première fois, les *trois phases essentielles de l'évolution des globules blancs dans le tractus digestif* : afflux de sang, migration à travers la muqueuse, passage partiel dans la lumière intestinale.

De plus, il a mis en valeur le rôle de vecteurs joué dans l'absorption des graisses par les leucocytes.

Eimer ne tient pas pour absolument démontrée l'affirmation d'Arnstein sur la traversée leucocytaire jusqu'à la cavité de l'intestin. Personnellement, il apporte une preuve expérimentale. Sur les conseils de *Cohnheim*, il injecte une solution de bleu d'aniline à des grenouilles, dans le sac lymphatique. Il retrouve des cellules lymphatiques colorées, dans l'épaisseur de la muqueuse; et dans

la lumière intestinale, des débris cellulaires avec des granulations, également colorés.

Edinger (1877) étudie la muqueuse intestinale chez les poissons. Il insiste sur l'infiltration lymphoïde, agminée par places sous formes d'amas de cellules rondes, homologues des plaques de Peyer chez les mammifères. De ces amas partent des cellules lymphoïdes qui traversent la muqueuse, puis s'insinuent entre les cellules épithéliales pour tomber dans le canal de l'intestin. Il conclut que « si la signification physiologique de cette migration reste obscure, l'observation anatomique en est certaine ».

En 1883, une remarquable communication de *Renaut* à l'Académie des Sciences précise un aspect histologique de l'épithélium périfolliculaire, aspect très important et en rapport avec la migration des leucocytes. Cet auteur étudie l'épithélium fenêtré et les stomates temporaires des follicules clos du lapin : il montre que l'issue des cellules migratrices dans la lumière intestinale prédomine au niveau des follicules, et crée uniquement à ce niveau de minimes cavités permanentes « *Les Thèques intra-épithéliales* ». Nous citons la description détaillée qu'en donne *Renaut* dans son *Traité d'Histologie pratique* :

« Sur les côtés de la tête folliculaire, plus rarement à son sommet, on voit sur les coupes sagittales des follicules de très nombreuses cellules migratrices occupant l'épaisseur de l'épithélium, et de distance en distance au sein de celui-ci, des sortes de loges arrondies à contours plus ou moins sinueux. Ces loges renferment éga-

lement des cellules migratrices plus ou moins nombreuses, qui souvent sont en contact entre elles, et les distendent. Ce sont des cavités développées, en effet, dans l'épithélium par des cellules lymphatiques émigrées du tissu réticulé sous-jacent.

« Si l'on dissocie l'épithélium, on reconnaît que la thèque est limitée partout par les cellules cylindriques déformées mécaniquement par les cellules lymphatiques qui ont pris place entre elles. De plus, nombre de ces cellules ont été fenêtrées de mille manières, en même temps qu'aplaties, réduites à un réseau de lames protoplasmiques courbes, trouées elles-mêmes...

« En général, le plateau strié d'une ou plusieurs cellules, considérablement étendu et devenu très mince, forme la voûte de la thèque. Son plancher est doublé par les plateaux basaux, étendus et amincis de la même façon. Chaque thèque renferme ainsi une petite colonie de cellules lymphatiques. Sur les côtés de chaque tête folliculaire, les thèques intra-épithéliales sont devenues tellement nombreuses qu'elles s'ouvrent toutes irrégulièrement les unes dans les autres, et occupent toute l'épaisseur de l'épithélium. »

Renaut montre, ensuite, que la ligne fenêtrée des plateaux striés assure la communication avec la cavité intestinale. Les stomates ouverts par les cellules migratrices « peuvent s'effacer plus ou moins rapidement, par suite du retrait de la ligne cuticulaire perforée sur elle-même, comme le ferait la paroi d'une lame de gélatine ramollie qu'on aurait percée à coups d'aiguille ou de poinçon ».

De même pour la ligne basale : sa minceur la rend

comparable à un vernis que crible le passage incessant de cellules lymphatiques.

Renaut, dans son *Traité d'Histologie*, attache également de l'importance à une fine description des cellules lymphatiques dans les *villosités*. Elles apparaissent très nombreuses, même hors des périodes de digestion chez le chien, et présentent trois catégories. Les *cellules migratrices*, ou « mycrocytes », abondent sous la ligne de surface, entre les pieds des cellules cylindriques et leurs plans-côtés, elles ne fenêtrent pas, ne découpent pas, ne déforment pas largement les cellules épithéliales comme au niveau des follicules clos. Mais un nombre important de leucocytes forment des colonies d'*éléments sédentaires*, qui « travaillent sur place ». Deux variétés en sont importantes chez le chien.

1° Les macrocytes ou « cellules lymphoïdes granuleuses » ont un noyau arrondi et un protoplasme plein de granulations non colorables par l'éosine; de multiples formes de transition les relient avec les cellules migratrices; ces macrocytes semblent, d'après Renaut, des leucocytes sanguins fixés dans la villosité, et exerçant des actes d'ordre sécrétoire en rapport avec la formation d'un matériel de granulations.

2° D'autres cellules, bien moins nombreuses que les précédentes peuvent être assimilées à des phagocytes.

Leur protoplasme réfringent et homogène fournit les réactions histo-chimiques de l'hémoglobine, et se colore en rouge brique par l'éosine, ce sont des « cellules rouges » à noyau souvent étiré en forme de boudin.

« Il est probable qu'elles saisissent les globules rouges et les transforment très rapidement au fur et à mesure

qu'ils tombent dans le tissu conjonctif par suite des diapédèses continuelles. »

A propos de l'absorption des graisses par la villosité, Renaut décrit le chylifère central comme point de rassemblement des cellules granuleuses, qui le doublent sur deux ou même trois rangs, ces cellules, pendant la digestion des graisses, sont remplies de granulations, qui sont colorées en noir par l'acide osmique, elles livrent progressivement ces granulations aux cellules endothéliales du chylifère.

Dans le tissu conjonctif interglandulaire, Renaut décrit des formes bien particulières. « Il faut savoir que dans le protoplasme des cellules lymphatiques du tissu conjonctif on rencontre des corps réfringents intermédiaires aux graisses vraies colorables en noir par l'acide osmique, et qui eux se colorent en rouge par la safranine, ou bien en rouge brique par l'éosine, comme l'hémoglobine et les granulations éosinophiles. »

Enfin, l'auteur qualifie de « colonie permanente » l'infiltration lymphoïde de la *couche sous-glandulaire du tissu conjonctif*. L'épithélium de la partie profonde des tubes de Lieberkühn est abordé par des cellules migratrices, d'une façon plus marquée dans les périodes de digestion.

En somme, *Renaut* a décrit dans les moindres détails les formations lymphoïdes de l'intestin. Il demeure constamment dans le domaine des faits, ce qui confère une valeur primordiale à ses déductions :

1° Il existe dans la muqueuse intestinale d'une part des cellules sédentaires, et de l'autre des cellules migratrices, qui elles-mêmes se subdivisent en deux variétés,

celles qui trouent l'épithélium pour affluer dans le canal de l'intestin, et celles qui subissent un reflux à partir de l'épithélium pour s'arrêter le long du chylifère central de la villosité.

2° Le derme semble une dépendance élargie des follicules clos.

Hofmeister publie, de 1885 à 1887, trois articles pour démontrer le rôle des leucocytes comme *agents d'absorption et d'assimilation* dans l'intestin.

Dans ce travail histo-pathologique nous n'envisageons à présent que les descriptions histologiques, arguments de base pour l'auteur.

Dans chaque segment du tube digestif, il compare le pouvoir d'absorption avec l'abondance du tissu lymphoïde inclus dans la muqueuse; et il observe que la richesse en cellules lymphatiques est proportionnelle à l'intensité de cette fonction. Il considère l'absence de cellules caliciformes juste au pourtour des follicules clos comme un corollaire d'une telle adaptation du tissu lymphoïde : en effet, les cellules muqueuses sécrètent mais ne résorbent pas, et elles sont suppléées par les lymphocytes.

Quant aux cellules lymphatiques éparses dans la muqueuse intestinale, *Hofmeister* étudie avec soin leur origine. Il approfondit les deux grandes hypothèses : *formation sur place aux dépens des follicules clos, ou apport sanguin*, avant de prendre parti pour la première d'entre elles. Certaines coupes peuvent montrer des veinules et des capillaires remplis de leucocytes, mais il s'agit de polynucléaires en grande majorité, alors que les mononucléaires composent la quasi totalité du tissu

lymphoïde de l'intestin. « Il faudrait supposer, en ce cas, que les cellules mononucléaires naissent de la transformation des polynucléaires, ce qui est inadmissible... » « Au contraire, il est probable que les polynucléaires trouvés ne proviennent pas du sang, mais se forment sur place, aux dépens des mononucléaires. »

En faveur de la génération in situ, l'auteur s'appuie sur la description des centres germinatifs, producteurs de cellules lymphatiques dans les follicules clos. Puis, à ce sujet, il détaille ses travaux personnels. Il a pu constater de *nombreuses mitoses* chez des animaux suralimentés (jusqu'à 70 sur certaines coupes); ces mitoses se groupent généralement dans le centre clair du follicule : Hofmeister n'exprime qu'une légère restriction : comme le nombre des cariokynèses ne suffit pas à expliquer l'abondante infiltration périfolliculaire, l'on peut supposer qu'une minime quantité de globules blancs provenant de la circulation sanguine complète le *phénomène majeur de la prolifération sur place*.

A. Nicolas communique à la Société de Biologie (1887) ses constatations de caryokinèses leucocytaires dans l'épithélium intestinal, chez les batraciens : les globules blancs migrants sont susceptibles, tout comme les cellules qui constituent l'épithélium intestinal, de se reproduire par voie indirecte. Les leucocytes en division présentent des figures bien reconnaissables de mitoses.

En 1887 Von Davidoff publie un mémoire sur les noyaux secondaires dans l'épithélium intestinal.

Cet auteur décrit des corpuscules d'apparence leucocytaire inclus dans des cellules épithéliales, et unique-

ment intracellulaires : il s'agirait de noyaux secondaires, issus des noyaux primaires, puis expulsés à travers la basale de l'épithélium, et muées finalement en leucocytes. Davidoff n'a pas observé le passage de ces noyaux secondaires dans la lumière intestinale.

Une telle hypothèse, exprimant d'une façon absolue la possibilité d'une leucogénèse intestinale, épithéliale, et niant la migration leucocytaire, battait en brèche les observations préalables. Elle fut discutée, et rejetée par la grande majorité des auteurs, et particulièrement par Stöhr, qui reproche à Davidoff des défauts de technique.

En France, *Steinhaus*, décrit minutieusement les modes de formation histologique des noyaux secondaires; ce processus, qu'il appelle « gemmation indirecte » n'est pas en rapport avec une genèse de globules blancs, mais est lié fort vraisemblablement à un rôle de remplacement.

Deux publications marquantes paraissent en 1888, celles de Heidenhain, et de Stöhr.

Heidenhain estime que la migration leucocytaire dans la lumière de l'intestin résulte surtout d'un artifice de manipulation histologique, à savoir le retrait des fibres musculaires de la villosité, durcies par le liquide fixateur. D'ailleurs Stöhr ne tarde pas à contredire expérimentalement cette hypothèse ingénieuse.

Heidenhain décrit aussi des corpuscules semblables aux « noyaux secondaires » dans les cellules épithéliales du lapin et du cobaye, et il attribue à ces *enclaves* la valeur de débris leucocytaires en voie d'élimination,

hypothèse critiquée plus tard par A. Nicolas (1891) : pour ce dernier auteur, ces enclaves ne sont autres que des boules formées dans le protoplasme et jouant un rôle dans l'absorption des graisses.

Heidenhain étudie les diverses formes des « cellules parenchymateuses » de la villosité, logées dans les mailles du tissu conjonctif. Il distingue deux variétés principales : *cellules migratrices*, et *cellules fixes*. La digestion ou le jeûne n'influenceraient pas l'abondance des cellules migratrices : mais le nombre peut en être augmenté par certains artifices, tels que l'introduction de sulfate de magnésie dilué à 10 % dans une anse intestinale, ou l'injection sous-cutanée de *pilocarpine*.

Les cellules fixes se caractérisent par des noyaux ovales, contenant un réseau ponctué de chromatine, plus volumineux et plus clairs que ceux des cellules migratrices. Elles se subdivisent en trois formes secondaires :

1° Des cellules à mince bordure protoplasmique, presque incolore;

2° Des cellules à protoplasme clair, plus abondant;

3° Des cellules à protoplasme chargé de granulations, plus ou moins serrées et prenant la couleur rouge;

4° Puis il signale des formes relativement peu nombreuses qu'il considère comme des leucocytes en voie de destruction par phagocytose : cellules à petit noyau très coloré, et à protoplasme fortement coloré en rouge.

La description s'achève sur des formes inconstantes : gros phagocytes bourrés de débris de globules blancs et rouges, et observés seulement chez le cobaye et chez la grenouille.

Stöhr, qui avait décrit auparavant la migration leucocytaire dans les muqueuses de plusieurs organes, reprend la question spécialement pour l'intestin. Il publie, à ce sujet, une longue étude critique, et il affirme le passage leucocytaire dans la lumière de l'intestin.

Après avoir rappelé ses travaux personnels sur le passage des globules blancs dans les cavités buccale, *gastrique*, intestinale, de même qu'à travers la muqueuse bronchique, les conjonctives palpébrales, la muqueuse pituitaire, et la vessie, il conclut :

Partout où se trouve du tissu adénoïde immédiatement sous un épithélium, une migration leucocytaire se produit normalement, l'exemple le plus typique se trouve dans l'intestin.

Ainsi cet auteur a bien mérité d'attacher son nom au processus général, le « *phénomène de Stöhr* » désignant spécialement l'élimination de leucocytes mononucléaires à travers un épithélium.

Stöhr, dans son *Manuel technique d'Histologie* édité en 1904 et traduit par *Mulon*, écrit à propos des plaques de Peyer : « Les follicules clos n'appartiennent au système lymphatique que parce qu'ils sont le siège d'une multiplication de jeunes leucocytes. Un petit nombre de ces leucocytes passent dans les vaisseaux lymphatiques; la plupart traversent l'épithélium pour se répandre à la surface de la muqueuse ».

Stöhr ne juge donc pas que la migration leucocytaire tire son origine d'un afflux sanguin. Il conclut à une *formation sur place, aux dépens du tissu adénoïde* inclus dans les parois. Tout comme *Hofmeister*, dont il partage l'opinion sur ce point, il croit que l'élimination des

globules blancs dans l'intestin est causée par ce que nous appelons aujourd'hui la leucogénèse.

En 1894, *J. Cantacuzène* publie une thèse remarquable sur le mode de destruction du vibrion cholérique dans l'organisme. Il démontre le rôle capital de la phagocytose, et il consacre un chapitre à l'étude morphologique des leucocytes dans la paroi intestinale.

Il décrit :

1° *De grands macrophages* provenant du chylifère central de la villosité;

2° *Des mononucléaires*, éléments mobiles et microphagiques : ceux qui passent dans la cavité intestinale contiennent presque tous des micro-organismes;

3° *Des polynucléaires* éminemment mobiles, et subissant une diapédèse dans la paroi intestinale. Pour se frayer un passage, « ils s'allongent énormément, les fragments de leur noyau s'accolent bout à bout suivant l'axe d'allongement et donnent l'impression d'un noyau unique. Ils sont, dans cette situation, souvent difficiles à distinguer des mononucléaires... Sur dix leucocytes de la cavité intestinale, on peut compter en moyenne un lymphocyte, deux mononucléaires et sept polynucléaires; ces derniers contiennent presque toujours des microbes;

4° *Des éosinophiles* à grains moyens et à gros grains, ainsi que des *pseudo-éosinophiles*; des formes de transition s'observent entre ces trois aspects;

5° *Des mastocytes* (mastzellen des auteurs allemands).

En 1892, *Retterer* soutient, au point de vue embryologique l'origine épithéliale des plaques de Peyer « aux

dépens de bourgeons épithéliaux, dont les cellules se logent dans les mailles d'un réseau conjonctif ».

Puis *Rüdinger* reprend l'hypothèse de la formation des leucocytes intestinaux dans l'épithélium, défendue déjà par *Davidoff*. « Les noyaux des cellules cylindriques deviennent libres et donnent naissance à des leucocytes »; mais contrairement à celui-ci, il reconnaît l'existence d'une migration leucocytaire provoquant de minimales altérations de la muqueuse.

Stöhr, en 1898, écrit un article sur le développement des follicules clos de l'intestin. Il s'attache tour à tour aux opinions de *Retterer* et de *Rüdinger* de même qu'il avait combattu celle de *Davidoff*; et il aboutit aux conclusions suivantes :

1° Les leucocytes de l'intestin se développent entièrement au contact des vaisseaux sanguins, en pleine épaisseur de la muqueuse;

2° Les follicules de l'intestin sont situés profondément à proximité de la sous-muqueuse;

3° La disposition et la multiplication des leucocytes ne dépendent nullement de l'épithélium;

4° Il n'existe, au point de vue embryologique, aucun rapport de filiation entre les éléments des follicules clos et l'épithélium.

En 1903, *Simon* étudie dans sa thèse l'appareil lymphoïde de l'intestin. Le premier, il met bien en valeur la richesse de la muqueuse intestinale en leucocytes éosinophiles, surtout dans le chorion sous-glandulaire; et nous verrons ultérieurement le rôle qu'il a attribué à cette surcharge d'éosinophiles.

Simon ne considère pas le centre clair des follicules comme générateur de globules blancs; au contraire, il croit qu'une destruction leucocytaire s'y produit.

Il signale aussi la possibilité d'une diapédèse de polynucléaires : il l'a obtenue après injection intraveineuse d'eau distillée, et après introduction dans une anse d'un produit irritant (sulfate de soude en solution aqueuse à 10 %, ou peroxyde de fer hydraté). Et il a vu l'élimination à travers la muqueuse intestinale, sur toute sa longueur, principalement à *travers l'épithélium bordant les zones périfolliculaires*.

Ainsi cet auteur rattache la migration leucocytaire à une diapédèse.

A. Marie et Donnadieu, en 1911, reprennent la théorie de la formation épithéliale des leucocytes intestinaux. Nous reproduisons la première de leurs conclusions :

« La leucogénèse doit être placée sous la dépendance de l'épithélium intestinal; *c'est parce que le leucocyte est d'origine épithéliale qu'il digère*. L'épithélium intestinal fait la synthèse du protoplasme spécifique et individuel qui pénètre dans l'organisme sous la forme d'un plasmode désigné sous le nom de leucocyte. »

Bunting et J. Huston (1921), dans un article sur l'évolution des leucocytes, ne tiennent compte que de la diapédèse au niveau de l'intestin. Suivant leur conception, les lymphocytes déversés en excès par le canal thoracique ne sont pas détruits dans le sang même : ils émigrent à partir des vaisseaux dans les muqueuses, puis à leur surface, surtout dans le tractus gastro-intestinal. Pour ces deux auteurs, c'est dans la muqueuse intes-

tinale et dans la lumière de l'intestin que le lymphocyte accomplit normalement sa fonction principale.

Si nous confrontons les observations et les hypothèses des divers histologistes, nous sommes frappés par les divergences, les incertitudes, voire les contradictions. Les uns nient la traversée des leucocytes jusqu'à la lumière intestinale, les autres croient, au contraire, que cette émigration à la surface de la muqueuse intestinale est massive, primordiale. Les uns attribuent l'origine des leucocytes à la diapédèse; les autres n'en admettent que la naissance sur place, aux dépens des follicules ou de l'épithélium.

Selon nous, trois opinions éclectiques dominent les controverses : 1° celle d'Arnstein, pour avoir introduit la notion de l'imperméabilité relative de l'épithélium intestinal,

2° Celle de Heidenhain, qui établit la distinction entre les cellules migratrices et les cellules fixes de villosités;

3° Et celle de Renaut qui montre les diverses destinations des leucocytes dans l'intestin, la coexistence de leurs deux origines, sanguine et locale, et la *spécialisation de l'épithélium périfolliculaire, adapté à la migration des globules blancs.*

CHAPITRE II

Les notions histologiques sur les leucocytes de l'estomac

Nous avons signalé qu'*Arnstein* avait mentionné la possibilité de migration leucocytaire à travers la muqueuse gastrique, chez les batraciens et les mammifères.

Heidenhain (1870) signale de grandes quantités de corpuscules lymphatiques dans le chorion interglandulaire; il note aussi l'accolement de petits nodules à la muscularis mucosae. Heidenhain décrit longuement, et représente sur deux de ses figures de petites cellules à noyau très coloré, à mince bordure protoplasmique, lesquelles s'insinuent çà et là entre les cellules principales; mais il ne se prononce pas sur leur nature exacte. Aujourd'hui, il paraît hors de doute qu'il s'agit de lymphocytes.

Quelques mois plus tard, *Ebstein* retrouve l'infiltration diffuse du tissu interglandulaire en cellules lymphatiques, chez des animaux à jeun, mais il « ne croit pourtant pas se tromper en affirmant que ces éléments se présentent en plus grand nombre chez des animaux en période digestive ». L'auteur insiste sur la prédominance dans la région pylorique. C'est au pylore également qu'il a souvent vu des follicules lymphoïdes chez des chiens, aussi bien à jeun qu'en digestion.

En 1871, *Frey*, dans son *Traité d'Histologie*, ne décrit pas comme un aspect normal, chez l'homme, la présence de globules blancs dans le chorion de la muqueuse « Cependant la structure du tissu de la muqueuse peut se modifier. Entre les travées de tissu conjonctif on voit apparaître des corpuscules lymphatiques en nombre variable. » Il n'est guère plus précis ni affirmatif sur les caractères des follicules solitaires : « Les follicules lymphatiques de la muqueuse stomacale ont été décrits depuis longtemps sous le nom de glandes lenticulaires. Leur existence n'est pas constante, on les retrouve exceptionnellement chez l'homme; leur nombre est fort variable ».

En 1879, *Garel*, dans sa thèse donne une description précise des formations adénoïdes situées dans la couche sous-glandulaire de l'estomac de l'homme, du chien, et de la majorité des mammifères, en n'ayant d'ailleurs en vue que le segment fundique.

Il a indiqué la communication des lymphatiques propres de ces formations avec les grands lymphatiques de la sous-muqueuse. Ce travail établit une distinction entre *follicules clos*, ou nodules lymphoïdes limités par une coque fibreuse, et *points lymphatiques*, amas de cellules lymphatiques sans limites précisées.

Stöhr, en 1881, décrit aussi l'exode leucocytaire dans la cavité gastrique.

Il prélève des estomacs humains, une demi-heure après la mort, et il voit sur les coupes des cellules à noyau foncé se glissant entre les cellules épithéliales, et franchissant cette barrière. Il considère « comme des

cellules lymphoïdes ces éléments qui, venus de la profondeur de la muqueuse, traversent l'épithélium pour tomber dans la cavité gastrique ». Sur la première de ses figures, il représente uniquement des lymphocytes effectuant la traversée de l'épithélium.

Hofmeister, au cours des trois articles que nous avons analysés en partie, développe des conceptions originales sur la structure lymphoïde de la muqueuse de l'estomac, qu'il met en parallèle avec la disposition intestinale.

Il suppose que la richesse relative du *pylore* en nodules lymphoïdes et en globules blancs correspond à un siège optimum de l'absorption dans l'estomac, elle-même favorisée par les contractions du sphincter.

Ces nodules lymphoïdes se voient difficilement à jeun, alors qu'ils deviennent plus volumineux et plus nombreux en périodes digestives (parfois dans ce dernier cas, des coupes montrent les vaisseaux lymphatiques efférents pleins de lymphocytes).

De même que dans la muqueuse intestinale, l'auteur a vu des capillaires bourrés de polynucléaires, et il mentionne encore des *amas de globules blancs, groupés en manchons périvasculaires* : ces aspects démontrent une provenance sanguine, mais on ne peut les saisir qu'assez rarement.

En outre, *Hofmeister* souligne un contraste entre les muqueuses de l'estomac et de l'intestin. Tandis que celle-ci est à peu près dépourvue de polynucléaires, la première en contient une notable proportion. Cet auteur semble donc accorder à la *diapédèse gastrique* une part certaine dans l'infiltration de la muqueuse des globules blancs; il n'en détermine pas exactement l'importance,

mais il l'affirme en regard du processus minime et inconstant de la diapédèse intestinale. Il estime, toutefois, que les leucocytes inclus dans la muqueuse gastrique *se forment sur place, en majorité*.

Comme dans l'intestin, il retrouve des mitoses dans les nodules lymphatiques du pylore, en moins grand nombre il est vrai.

Bien plus, expérimentant sur des chats suralimentés, il a pu trouver quelques figures de caryokinèse dans certains globules blancs du chorion muqueux.

Si nous transposons en termes actuels la conception de l'auteur, nous voyons en somme qu'elle admet à l'origine des leucocytes gastriques la *leucopédèse* et la *leucogénèse*.

E. Hamburger (1887) observe la présence des corpuscules dans des *cellules bordantes*. Ces inclusions n'apparaissent chez le chien que trois heures après le repas, pour atteindre leur nombre maximum à la 6^e heure, et diminuer progressivement.

L'auteur discerne, dans ces vacuoles temporaires, des noyaux sans rapports avec les noyaux cellulaires par leur forme et leurs réactions tinctoriales. Il remarque sur certaines coupes un pertuis reliant la vacuole à la lumière glandulaire, et il conclut à un phénomène d'exode leucocytaire complétant les aspects déjà connus (pénétration des globules blancs dans les cellules principales, et insinuation entre les cellules épithéliales), sans se prononcer sur le sens physiologique.

Dans son traité d'histologie pratique, Renaut ajoute

à la description de son élève Garel un troisième ordre d'éléments : les cellules migratrices.

Il considère les follicules clos comme des organes permanents, bien qu'ils n'aient pas de position fixe et déterminée; les glandes qui les surplombent sont, en effet, légèrement raccourcies.

Au-dessus des *points lymphatiques*, sans fixité morphologique ni limites précises, les culs-de-sacs glandulaires restent très courts, ou manquent au fond du crypte, en revanche celui-ci est très allongé. Renaut attribue à ces « points lymphatiques » un caractère de permanence, puisqu'ils modifient la constitution des glandes, organes fixes.

Les cellules migratrices se subdivisent, selon l'auteur, en deux catégories : polynucléaires (éléments de passage), et cellules lymphoïdes, traversant plus lentement le tissu conjonctif, habitant celui-ci pour un certain temps. Les cellules migratrices s'engagent en petit nombre entre les cellules principales des tubes sécréteurs, et se montrent plus nombreuses au niveau de l'épithélium des cryptes. « Dans la région pylorique, cet épithélium en est rempli, et le mucus de la surface en renferme un très grand nombre ».

Dé plus, le mouvement d'émigration par la surface existerait aussi bien pendant la période de jeûne que durant celle de digestion, chez le chien. « Il en faut conclure, écrit Renaut, que ce mouvement est, au fond, indépendant du fonctionnement des glandes gastriques. »

Jouvenel, en 1906, publie une étude sur la structure de la muqueuse gastrique chez un supplicié, et il décrit ainsi la présence des leucocytes.

« De place en place apparaissent avec assez de fréquence des thèques intra-épithéliales plus claires que le reste de l'épithélium, et qui contiennent un plus ou moins grand nombre de leucocytes polynucléaires. Les figures ainsi formées se confondent facilement avec des figures caryokinétiques, qui se rencontrent également d'ailleurs...

Les lumières de quelques-uns des entonnoirs glandulaires sont occupées par des amas de leucocytes qui ont traversé l'épithélium. Les noyaux de ces derniers sont très foncés, fortement découpés, et montrent seulement après l'hématoxyline au fer des grains de chromatine bien nets, quoique fort serrés. Autour de chacun de ces noyaux le protoplasme apparaît comme une zone très mince, plus pâle.

Assez rarement certains de ces canaux excréteurs sont dilatés au point de former de vrais kystes ».

Nous faisons personnellement toutes réserves sur l'expression de thèques intra-épithéliales, que semble seule expliquer une réminiscence de la magistrale description de Renault, concernant l'épithélium périfolliculaire de l'intestin.

Plus loin, Jouvenel se demande si, en raison de la diapédèse des dilatations kystiques de quelques glandes, de l'abondance et du volume des follicules clos, l'estomac était sain ou atteint de gastrite. Mais il spécifie que le condamné, durant son emprisonnement, n'avait accusé aucun trouble gastrique.

L'abondance des globules blancs dans le tissu interstitiel est considérée, en effet, comme un critère de l'inflammation. A ce sujet, les auteurs Français qui con-

naissent le mieux l'histologie pathologique de l'estomac, Hayem et G. Lion écrivent dans leur Traité :

« Dans certains cas, les amas lymphoïdes apparaissent parfaitement sphériques, bien circonscrits, entourés d'une sorte de sinus, et recevant à leur périphérie des troncs lymphatiques provenant des parties voisines. Ils offrent l'aspect de véritables follicules en tout semblables à ceux de l'intestin. On les voit prendre parfois un remarquable développement et envahir plus spécialement la région pylorique. La lésion mérite alors le nom de folliculite ou gastrite folliculaire.

Les cellules dites lymphoïdes qui composent les infiltrations et les amas, se montrent généralement, dans les préparations traitées par l'hématéine, comme formées d'un petit corps protoplasmique arrondi, coloré plus faiblement, que celui des cellules du tissu conjonctif, et d'un noyau relativement volumineux qui fixe l'hématéine un peu plus fortement que le protoplasme. Presque toujours, au milieu de ces petites cellules, on observe quelques éléments plus clairs, ayant tous les caractères de leucocytes mono ou polynucléaires, et dont les noyaux sont plus vivement colorés que ceux de cellules dites embryonnaires ou lymphoïdes.

Ces éléments clairs sont de véritables cellules migratrices. Lorsqu'ils se rencontrent en nombre considérable, ils sont l'indice d'un degré plus ou moins élevé d'acuité de la lésion. Plus ils sont abondants, plus le processus est actif. Dans certains cas franchement aigus, l'envahissement leucocytaire ne reste pas circonscrit au tissu conjonctif, il se propage aux tubes glandulaires. Les cellules migratrices se glissent entre les éléments sécréteurs ou

même pénètrent à l'intérieur de leur masse protoplasmique et gagnent bientôt la lumière des tubes...

Les leucocytes peuvent aussi se porter du côté de la surface de la muqueuse; à ce niveau, ils rencontrent l'épithélium de surface qu'ils peuvent également pénétrer et traverser.

L'état des vaisseaux de la muqueuse est celui qu'on observe dans les inflammations subaiguës du tissu conjonctif. Dans ces vaisseaux élargis, notamment dans les veinules profondes, on constate souvent des amas de globules blancs, indiquant qu'il a dû se produire pendant la vie une diapédèse plus ou moins active de ces éléments ».

Prenant, Bouin et Maillard, dans leur traité, signalent l'infiltration leucocytaire du chorion, *plus accentuée pendant la digestion*, et ils écrivent sur les nodules lymphoïdes : « Ce ne sont, sans doute que des formations temporaires dont l'existence est limitée à la période digestive. »

Ainsi, pour l'estomac encore plus que pour l'intestin, les histologistes sont restés en désaccord sur l'évolution des leucocytes dans l'épaisseur de la muqueuse.

Les nodules lymphoïdes constituent-ils un entrepôt éphémère; ou bien des follicules permanents, générateurs de leucocytes?

L'exode leucocytaire est-il physiologique, influencé par les digestions?

Toutes les interprétations se contredisent.

CHAPITRE III

Les notions physiologiques sur le rôle des leucocytes dans le tractus digestif

§ 1. — *Recherches expérimentales sur les fonctions des leucocytes inclus dans la muqueuse.*

Ainsi que nous l'avons noté, *Arnstein* a décrit un processus de résorption graisseuse par certains leucocytes de l'intestin.

Schâfer (1885) étudie le rôle mécanique des leucocytes migrants dans l'absorption des graisses : selon sa description, les cellules à mouvements amiboïdes iraient affleurer la surface libre de la muqueuse, et après avoir englobé des particules graisseuses feraient retour au stroma de la villosité jusqu'au chylière central.

Zawarykin (1885) croit également que l'absorption des graisses se résume en un transport cellulaire dans les leucocytes de la muqueuse.

Divers auteurs supposent que cette fonction de transport s'applique non seulement aux graisses mais aussi à d'autres substances alimentaires.

C'est *Hofmeister* qui, dans sa série de publications entre 1885 et 1887, défend surtout cette théorie.

Pourvu que les particules alimentaires soient extrêmement divisées et désintégrées, elles sont captées et assimilées par les cellules lymphatiques. Il est indubitable que l'épithélium participe à l'absorption, mais il n'en reste pas moins que les globules blancs s'emparent ensuite du liquide résorbé, et se glissent dans le chorion jusqu'au chylifère central, sous la poussée du courant issu des capillaires périphériques. Les leucocytes, d'après cette hypothèse, assureraient le transport intracellulaire des *peptones* dans la lymphe, puis dans le sang, et ils seraient les agents de la reconstitution de la molécule albuminoïde. Le tissu adénoïde se composant en grande majorité de lymphocytes, à mince bordure de protoplasme, la molécule protéique désintégrée doit s'incorporer aux noyaux : on n'obtient plus les réactions des *peptones* et *albumoses*, mais celles des *nucléïnes*.

Heidenhain, dans la seconde partie de son mémoire sur la structure de la muqueuse du grêle (1888) discute longuement les hypothèses de transfert intracellulaire, soutenues pour l'absorption des protéines et des graisses. Il analyse les travaux de *Hofmeister*; mais la prolifération leucocytaire dans l'intestin lui paraît tout à fait insuffisante pour assurer le transport des *peptones*. Il ne peut pas nier « que les leucocytes jouent peut-être un rôle dans la transformation de la *peptone*, mais ce rôle n'est pas démontré et diffère de celui que lui a prêté *Hofmeister* ».

Quant à l'absorption des graisses, il en admet le transport partiel sous forme d'enclaves leucocytaires

colorables en noir par l'acide osmique. Mais contrairement aux hypothèses de Schäfer et de Zawarykin, il considère l'importance de ce phénomène comme accessoire dans l'ensemble de l'absorption graisseuse. D'ailleurs *Nicolas*, trois ans plus tard, a mis en évidence le mécanisme prépondérant, en rapport avec les boules intracellulaires.

Enfin *Heidenhain* aborde la question qui a déjà préoccupé bien des chercheurs. Les leucocytes granuleux se forment-ils sur place, ou proviennent-ils du sang? Il penche vers la première hypothèse, mais ne se prononce pas catégoriquement. Il se propose de rechercher ultérieurement si les granulations ne sont pas *en rapport quelconque avec des fonctions fermentaires*. En effet, la critique des théories de transport intracellulaires a suggéré une série d'expériences à *Heidenhain*.

Il a comparé les aspects des muqueuses intestinales, chez des chiens à jeun, des chiens nourris sans viande, et chez des chiens gavés de viande : toujours les leucocytes granuleux se sont montrés plus nombreux dans les muqueuses en activité fonctionnelle; mais leur quantité, après un régime sans viande, diminue presque autant qu'après un jeûne absolu.

Enfin, rappelons qu'*Hofmeister*, expérimentant sur des chats, a étudié spécialement *ces modifications quantitatives* des globules blancs dans l'intestin et dans l'estomac sous l'influence de l'alimentation : appauvrissement du tissu lymphoïde pendant le jeûne, et prolifération accompagnée de mitoses durant la période digestive, dans le cas d'alimentation protéique.

L'auteur insiste sur la nécessité d'un jeûne prolongé,

avant les expériences, pour éviter les aspects dépendant des digestions précédentes.

En 1889, *Pohl*, élève de *Hofmeister*, suppose que la plus grande partie des leucocytes formés dans l'intestin au cours des digestions d'albumine passent dans la circulation générale.

A. Goodaal, *L. Guillard* et *N. Paton* (1903) contredisent les observations précédentes : ils n'ont vu aucune hyperactivité leucocytaire dans la muqueuse de l'intestin pendant les périodes digestives.

Erdely, en 1904, reprend ces expériences au point de vue des *modifications qualitatives des leucocytes*. Il varie les régimes alimentaires chez des rats blancs; puis, les examens histologiques lui révèlent une abondance et une formule particulières.

Cinq types différents de leucocytes peuvent prédominer; la nomenclature en est sensiblement identique à celle de *Heidenhain*.

Pour cet auteur, les lymphocytes ne prennent pas une part essentielle à l'absorption des graisses.

En 1912, *Plavinski* est amené, par ses recherches sur la leucocytose digestive, à étudier l'émigration des leucocytes de la périphérie vers les organes centraux et principalement vers le tube digestif.

La muqueuse du tube digestif se montre plus chargée en leucocytes après alimentation, ou même après repas fictif, que chez d'autres animaux à jeun,

Enfin, *P. Weil*, en 1920, a publié une étude sur la structure de la muqueuse intestinale pendant la digestion, et sur la leucocytose digestive.

Ses observations ont porté sur des animaux, et sur des suppliciés. Il n'a pas retrouvé la multiplication sur place, décrite par *Nicolas*, en ce qui concerne les polynucléaires d'ailleurs assez rares. Par contre, il a noté une importante prolifération locale des éléments lymphoïdes, ainsi que leur passage dans les vaisseaux lymphatiques, conformément aux conclusions de *Hofmeister*. Mais pour *Weil*, la circulation ne recueille qu'une partie de lymphocytes nés dans l'intestin pendant la digestion : beaucoup d'autres seraient transformés sur place, en plasmocytes et en éosinophiles.

§ 2. — *Recherches sur les fonctions des leucocytes issus de la muqueuse intestinale.*

En 1902 et 1903, *Delezenne* présente une série de remarquables communications à la Société de Biologie, sur la *formation de l'entérokinase dans les leucocytes de l'intestin*, alors que des résultats semblables sont publiés presque en même temps par *Stassano* et *Billon*.

Delezenne constate qu'une macération de muqueuse intestinale bourrée de plaques de Peyer, active la protéolyse du suc pancréatique, notablement plus qu'une macération de muqueuse intestinale quelconque de même surface. Il attribue à une migration de leucocytes l'action directement protéolytique des sucs recueillis par fistule temporaire ; les globules blancs, en se détruisant, libèrent une certaine quantité de kinase. De même, les

« sucs pancréatiques de pilocarpine » devraient leur activité immédiate à une surabondance de globules blancs chargés de kinase.

La présence de leucocytes vivants expliquerait la digestibilité de la fibrine crue par des sucs pancréatiques inactifs vis-à-vis de la fibrine cuite.

Stassanó et *Billon* aboutissent à la même conclusion biologique. D'après leurs expériences « la diapédèse leucocytaire physiologique, connue sous le nom de phénomène de *Stöhr* » peut être provoquée par des injections de sels de fer ou de mercure dans l'intestin, ou favorisée par « l'hypérémie physiologique de la digestion ». Dans les deux cas, l'activité de l'entérokinase se trouve accrue, et il en résulte que la muqueuse intestinale de l'animal en digestion a une action kinasique supérieure à celle de l'animal à jeun.

Simon, dans sa thèse (1903) défend l'hypothèse de la production d'entérokinase limitée presque exclusivement aux *éosinophiles*.

En exagérant les fonctions sécrétoires de l'intestin par adjonction de suc pancréatique dans le duodénum ou injection intraveineuse de sécrétine, il mobilise les *éosinophiles*; ceux-ci se glissent entre les cellules des glandes de *Lieberkühn*, puis passent dans la cavité glandulaire, et dispersent leurs granulations. Il existerait même un certain balancement entre l'importance des cellules de *Paneth* et le passage des *éosinophiles* dans les glandes.

Telles sont les principales recherches sur les fonc-

tions leucocytaires dans le tractus digestif, et, presque toutes, elles se rapportent à l'intestion.

Avant de résumer les nombreux travaux sur les ferments digestifs des leucocytes appartenant à la circulation générale, nous citerons encore une affirmation de Stöhr, qui ne s'appuie du reste sur aucune base expérimentale.

Au niveau des muqueuses gastrique et intestinale « les leucocytes s'engagent en assez grand nombre au sein de l'épithélium, arrivent jusqu'à la surface libre où ils sont détruits. Chez les vertébrés, cette migration n'est pas en rapport avec la fonction de nutrition, mais bien avec la fonction de défense contre les micro-organismes et les substances toxiques.

CHAPITRE IV

Recherches sur les ferments digestifs élaborés par les leucocytes sanguins

§ 1. — *Les protéases.*

C'est *Achalme* qui, le premier, démontra la formation de multiples ferments leucocytaires, dans sa mémorable communication à la Société de Biologie (1899). Il a pu déceler plusieurs ferments solubles dans le pus : lipase, amylase, ferment protéolytique analogue à la trypsine, diastase spéciale liquéfiant la gélatine, caséase, oxydase, et diastase décomposant l'eau oxygénée.

Après filtration, le sérum présente une activité fermentaire de 4 à 20 fois moins forte que celle du magma leucocytaire resté sur le filtre. Une telle expérience, particulièrement simple, caractérise à merveille la provenance leucocytaire de ces ferments solubles.

Enfin *Achalme* se demande si les leucocytes produisent eux-mêmes les ferments, ou ne sont que les agents de transport des ferments secrétés par les glandes digestives et résorbés dans la circulation. Nombre d'auteurs, par la suite, ont soulevé le même problème, sans pouvoir le résoudre à coup sûr.

En 1903, *Erben* reprend en Allemagne la question des ferments leucocytaires, il observe dans du sang de leucémie myélogène une notable quantité de peptone et d'albumoses, après un séjour de 70 heures à l'étuve (36°). Il observe, en outre, l'intégrité des éosinophiles s'opposant à la lyse intense des polynucléaires neutrophiles; il en conclut que seuls ces derniers libèrent des ferments. Pourtant l'action protéolytique lui paraît peu importante, car l'étuve n'était réglée qu'à 36°, condition assez peu favorable.

Hedin, également en 1903, publie ses recherches sur les ferments protéolytiques de la rate chez le bœuf. Il distingue deux protéases : α -protéase, agissant surtout en milieu alcalin, β -protéase, agissant en milieu acide. D'après l'auteur, ces deux ferments seraient inclus dans les leucocytes, et il ne traite pas de leur action extracellulaire.

Le même auteur, en 1922, aboutit à des conclusions analogues, mais plus détaillées. L' α -protéase trouve son action optima en milieu alcalin (P. H. = 8,8).

Une faible acidité (P. H. aux environs de 5,4) favorise le rôle de la β -protéase. Enfin une troisième protéase, sorte d'érepsine, digère de la peptone de Witte dans un milieu légèrement alcalin (P. H. = de 7,5 à 8,5). *Le meilleur rendement de ces trois ferments s'obtient en traitant immédiatement la pulpe splénique par une quantité convenable d'acide.*

Schumm, en 1904, utilise le sang des leucémies myélogènes, et confirme les travaux d'*Erben*.

En 1905, *Cathcart* rappelle les expériences de Hédin; il trouve aussi une action protéolytique des leucocytes en partant de sucs de rate, mais seulement en milieu alcalin.

Opie (1905) déduit de ses expériences que le pouvoir protéolytique des leucocytes s'exerce indifféremment en milieu alcalin ou légèrement acide, mais que l'action de l'antiferment ne s'exerce qu'en milieu alcalin.

Jochmann et *Müller* (1906) ont eu le mérite d'indiquer une *technique* simple pour bien mettre en valeur l'action des protéases.

Ils déposent le liquide riche en leucocytes sur des plaques de sérum de cheval coagulé. Puis ils laissent entre 24 et 48 heures ces plaques à une température constante de 56°. A cette température, la mise en liberté des ferments est complète, l'action des microbes est suspendue, et le pouvoir protéolytique n'est plus enrayé par l'antiferment sanguin.

La protéolyse se traduit par des cupules.

Jochmann et *Müller* ont, en outre, bien localisé l'origine des protéases dans les polynucléaires, en se basant sur plusieurs arguments : ils ont montré par exemple que les polynucléaires des herbivores, tels que lapins et cobayes, ne contiennent pas de protéases, alors que le pouvoir protéolytique des polynucléaires augmente chez les espèces carnivores; le chien, le singe et l'homme possèdent des protéases leucocytaires. En expérimentant avec du pus, ces auteurs ont des résultats négatifs en cas de pus d'abcès froid; seules les suppurations chaudes, à polynucléaires, sont protéolytiques.

Jochmann et Lockemann indiquent une *technique simple d'extraction*. L'on peut partir de la rate, de la moelle osseuse, du sang de leucémie myélogène, ou de pus.

Un séjour de 24 à 48 heures à l'étuve détruit les leucocytes. On ajoute un volume égal d'alcool-éther, qui dissout les graisses, on précipite les ferments libérés avec les autres substances protéiques. Après filtration, on obtient un extrait dans de la glycérine étendue d'eau. Puis on passe sur un filtre de Büchner, et l'on précipite le ferment avec de l'alcool absolu.

La protéase se comporterait comme une trypsine. Telle n'est pas l'opinion de tous les auteurs.

Longcope et Donhauser, à l'occasion d'une étude sur la protéase des grands lymphocytes dans une leucémie aiguë, établissent la distinction suivante :

Les globules blancs du sang normal et ceux des polynucléaires contiennent des enzymes protéolytiques agissant indifféremment en solutions neutres, alcalines, ou acides, alors que le milieu alcalin est éminemment favorable aux leucocytes provenant d'une suppuration ou d'une leucémie myélogène.

En 1909, *N. Fiessinger*, qui a longuement étudié cette question, publie avec *P. L. Marie*, une remarquable mise au point sur la protéase leucocytaire.

Les auteurs ont réalisé une *adaptation expérimentale* de la leucocytose polynucléaire, et de la sécrétion de protéase, par une riche alimentation albuminoïde, chez le cobaye : au bout de deux mois de régime, la leucocytose avait décuplé et un léger pouvoir protéolytique était ap-

paru, alors qu'il n'en existe pas normalement chez le cobaye.

Nous trouvons encore dans le livre remarquable de N. Fiessinger et P. L. Marie cette conception pleine d'intérêts. « A l'action digestive se joint une action antitoxique, qui neutralise, pour ainsi dire, l'influence nocive de l'albumine hétérogène qui, on le sait, se comporte comme un antigène vis-à-vis de l'organisme humain...

« L'action antitoxique serait la corollaire de l'action digestive elle-même. »

Tchernoruzki (1911) expérimente chez le chien, et il recueille des leucocytes dans un exsudat pleural après injection d'aleurone. Il extrait les ferments des globules blancs par le froid; il isole ainsi une protéase, une amylase, une catalase, une nucléase et une peroxydase, mais il ne trouve pas de lipase.

W. Jobling et *Solomon Strouse* (1912) étudient les diverses conditions chimiques de la protéolyse leucocytaire; ils dosent les acides aminés à l'aide du formol. Ainsi que l'avait montré *Hédin* pour la pulpe splénique, les auteurs reconnaissent l'existence de deux protéases, l'une agissant en milieu alcalin et l'autre en milieu acide.

En outre, ils décrivent une *éreptase*, à laquelle conviennent indifféremment une faible alcalinité ou une légère acidité : c'est elle qui, dans les leucocytes frais mène la digestion jusqu'aux acides aminés.

Van Calcar, en 1912, publie un article fort intéressant sur les ferments leucocytaires. A côté du ferment tryptique, il réserve une place importante à un ferment pep-

lique, digérant l'albumine liquide ou coagulée, après adjonction d'HCl dilué.

De même qu'Achalme douze ans plus tôt, l'auteur hollandais se demande si les ferments des leucocytes constituent une sécrétion cellulaire autonome, ou ne représentent que des enzymes empruntées aux glandes digestives, car l'on connaît bien la résorption de la pepsine dans le sang. Il entreprend la solution du problème pour un seul ferment, la pepsine.

Il a *extirpé l'estomac, chez le chien*; puis il a noté d'une part la courbe d'élimination urinaire de la pepsine, et de l'autre le pouvoir peptique des leucocytes sanguins. Peu de temps après l'opération, la pepsine disparaît dans l'urine; puis on voit les *propriétés peptiques des globules blancs diminuer et cesser complètement*. Il semble donc que le ferment peptique des leucocytes provienne de la résorption de pepsine glandulaire dans le sang. Mais l'expérience devrait être reproduite et discutée, avant que l'on puisse conclure à ce sujet.

Julia F. Parker et Elisabeth Franke (1917) décrivent une éreptase pour les leucocytes de lapin.

N. Fiessinger reprend l'étude des protéases leucocytaires avec *L. Roudowska*, à l'aide de la dialyse, puis avec *Clogne* (1917) en utilisant le dosage des acides aminés par le formol. Il retrouve l'action d'une érepsine, capable d'agir en milieu acide et alcalin.

Dans l'ensemble, l'étude des protéases s'est précisée grâce à des progrès de techniques chimiques.

Mais les connaissances sur l'amylase et la lipase ont

bénéficié, en outre, d'observations histologiques. La plupart des auteurs ont décrit les formes et l'abondance des leucocytes attirés expérimentalement par l'introduction d'amidon ou de graisses dans une séreuse; et ils en tirent argument pour leurs hypothèses sur les sécrétions fermentaires.

§ 2. — *Lipase.*

En 1901, *Poulain* publie de très intéressantes recherches sur la lipase des ganglions lymphatiques et du tissu lymphoïde, dont l'action se montre saponifiante. Ces travaux sont à la base de toutes les déductions physiologiques, pathologiques et thérapeutiques sur la lipase des lymphocytes.

Félix Ramond, en 1904, observe l'évolution des afflux leucocytaires, que déterminent chez les cobayes des injections d'huile d'olive diluée et émulsionnée. Dans les deux premières heures, la formule reste exclusivement polynucléaire, puis de la troisième à la huitième heure les *mononucléaires* apparaissent et arrivent à former une proportion sensiblement égale à celle des polynucléaires. Enfin, la proportion de mononucléaires l'emporte, et ces éléments se transforment en macrophages, qui englobent des particules graisseuses et en débarrassent le foyer.

Si, quinze jours plus tard, l'on injecte encore l'huile, la phase de polynucléose préparatoire fait défaut; d'emblée les particules graisseuses sont captées par les grands mononucléaires.

En 1909, *S. Bergel*, en Allemagne, reprend les belles expériences de Ramond, et aboutit à des conclusions semblables. L'injection d'une substance grasse provoque un afflux d'ordre chimiotactique, et composé en grande majorité de lymphocytes (éléments de repos); puis ceux-ci se transforment sur place en grands monocléaires (ou formes d'activité), englobant les particules graisseuses.

L'auteur entreprend une autre série d'expériences. Le pus d'abcès froid, riche en lymphocytes, creuse des cupules sur des plaques de cire jaune ou de stéarine, après 24 heures d'étuve réglée à 52°, alors que les mêmes épreuves tentées avec du pus d'abcès chaud restent négatives.

Poursuivant l'étude de la lipase dans le domaine chimique, l'auteur note qu'elle se comporte comme un *pro-ferment*.

N. Fiessinger et *P. L. Marie* (1910) consacrent à la lipase des lymphocytes la moitié de leur livre « Les ferments digestifs des leucocytes » et ils développent les déductions pathologiques et thérapeutiques.

En 1915, *Resch*, publie une étude sur la lipase lymphocytaire au double point de vue morphologique et chimique. Après injection de lipoïdes, tantôt dans une plèvre, tantôt dans le péritoine, il observe dans l'exsudat relativement peu de lymphocytes et beaucoup de cellules ressemblant à de grands lymphocytes : ces éléments présentent un protoplasme sans granulations, mais criblé de vacuoles en rapport avec la digestion intracellulaire de particules graisseuses. Ces grandes cellules mononuclées, de provenance sanguine, se rapprochent fonctionnelle-

ment des lymphocytes. De plus, Resch note la présence de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

Au point de vue chimique, l'auteur utilise les récentes techniques, basées sur les dissociations ioniques, pour mesurer les réactions des milieux les plus favorables à l'activité des lipases. Il observe une marge très étendue dans les conditions chimiques. La zone d'action optima est :

1° Alcaline pour la lipase du sang veineux,

2° Et acide pour la lipase gastrique.

Cette dernière propriété avait d'ailleurs été exposée longtemps auparavant à la Société de Biologie par *Benech* et *Guyot* (1903).

3° La lipase leucocytaire apparaît intermédiaire aux deux précédentes : elle réalise son pouvoir maximum lorsque la concentration du milieu en ions hydrogène est égale à celle du sang.

En 1917, *N. Fiessinger* et *Cologne* ont mis en évidence dans les leucocytes du sang et du pus une lipoïdase, et plus spécialement une lécithinase, ferment localisé au moins autant dans les polynucléaires que dans les leucocytes mononucléés, et détruit à moins haute température que la lipase.

§ 3. — *Amylase*.

Pour l'étude de cette diastase leucocytaire les chercheurs ont eu surtout recours à la méthode morphologique,

En 1910, *Haberlandt*, expose les résultats de ses expériences chez des grenouilles d'hiver. Quelques jours après avoir injecté dans le sac lymphatique une suspension d'amidon (5 à 10 %) dans du sérum physiologique, il extrait le liquide, et il observe deux formes de grains d'amidon :

1° Les uns, minuscules, ont été absorbés par des leucocytes,

2° Alors que les autres, volumineux, sont altérés et entourés de leucocytes.

L'auteur en déduit que les leucocytes, et particulièrement les polynucléaires, produisent une *amylase à la fois endo et exo cellulaire*.

Deux hypothèses peuvent rendre compte de la libération diastasique : ou une sécrétion vitale, ou une dissolution après la mort des globules blancs, et selon *Haberlandt*, les deux processus peuvent être mis en jeu.

En 1912, le célèbre physicien hollandais *Hamburger* étudie la phagocytose exercée par les leucocytes du cheval sur de l'amidon de riz. Les globules blancs, attirés en masse par chimiotactisme, fragmentent les grains et s'incorporent les fines particules.

Plus tard, *Comandon* répète ces expériences; et à l'aide de l'enregistrement cinématographique, il observe les mouvements leucocytaires ainsi que les diverses phases de la phagocytose.

In vitro les leucocytes, attirés dans les dix premières heures autour des grains de fécule, suivent un trajet presque rectiligne, et s'étalent sur les grains qui pour

la plupart se trouvent fragmentés. Les amas leucocytaires ainsi morcelés figurent des sortes « d'abcès microscopiques *in vitro* ». Puis la phagocytose se produit, avec le transport cellulaire.

Plusieurs auteurs, entre autres *Tchernoruzki*, ont reconnu l'existence d'une amylase leucocytaire, par des procédés de digestion artificielle.

§ 4. — *Migrations leucocytaires après injections de substances amylacées, grasses et protéiques.*

Récemment *Feringa* a publié ses travaux (1923) sur les afflux de globules blancs provoqués par des injections péritonéales de corps très différents.

Chez le lapin, la solution de Ringer-Locke agirait comme le sérum sanguin, le glucose, le saccharose et l'amidon, en attirant d'abord des polynucléaires, puis à partir de la 18^e heure : des mononucléaires en proportion croissante. Les polynucléaires disparaissent en quelques jours, phagocytés par les éléments mononucléés.

Selon l'auteur, la réaction déterminée par l'huile d'olives présente sensiblement les mêmes caractères, ce qui confirme les conclusions des chercheurs précédents. Une simple nuance la différencie : les mononucléaires sont attirés en plus grand nombre, et persistent plus longtemps en raison de la résorption assez lente des corps gras.

En somme, *Feringa* admet que l'injection de toute solution déterminant une rupture d'équilibre dans l'organisme doit être responsable de la migration leucocytaire.

§ 5. — *Conclusion sur les ferments digestifs des leucocytes sanguins.*

En résumé, l'étude des enzymes leucocytaires n'a pas cessé de progresser depuis 25 ans.

Nous savons que les polynucléaires élaborent des protéases, et les mononucléaires des ferments lipasiques. Mais les globules blancs produisent, en outre, *un très grand nombre de ferments* : nous en avons énuméré la plupart au cours de notre analyse, et l'on en trouve les caractères dans le livre de notre maître N. Fiessinger « Les ferments des leucocytes ».

Cet auteur a condensé en une claire vue d'ensemble les principales publications sur ce chapitre de la « leucocytologie ». Il n'a pas cessé depuis 1909 de faire progresser ces données nouvelles, et c'est lui qui a prouvé que les ferments leucocytaires sont des ferments vitaux.

Le professeur Chauffard, dans la très belle préface de ce livre, dégage en quelques formules précises tout l'intérêt de cette question biologique : il compare le leucocyte à une véritable « glande endocrine monocellulaire », extrêmement malléable dans sa forme et dans sa physiologie. En effet, les globules blancs, et surtout les polynucléaires sont des éléments mobiles; ils sont aptes « à se porter partout où leur mise en action sera utile », et ils *s'adaptent* facilement aux conditions de milieu par la diversité de leurs sécrétions. « Chacun sécrétera au moment et au lieu voulus les ferments nécessaires. »

CHAPITRE V

Recherches sur le rôle d'élimination dévolu aux leucocytes

Kobert, en 1893, observe dans l'intestin le passage de leucocytes chargés de granulations ferriques, chez des animaux à qui il a injecté du saccharate de fer.

Stassano (1901), dans une communication à l'Académie des Sciences, a été amené à « rechercher si d'une façon constante les leucocytes ne se chargent pas des substances solubles en circulation, lorsqu'elles sont inutiles ou nuisibles à l'économie, pour les déverser ensuite dans l'intestin, et en général, pour les apporter aux différents organes d'élimination ».

Il réduit l'activité des leucocytes par une profonde narcose, ou encore il provoque une désagrégation leucocytaire par une injection massive de peptone dans les veines d'un chien; il note ensuite, que l'élimination de mercure par l'intestion est considérablement inférieure à celle qui s'est produite dans le même laps de temps chez des chiens normaux de même poids et de même âge. Le physiologiste déduit de ses expériences que le rejet du Hg par les globules blancs ne réalise qu'un cas particulier du mécanisme physiologique de l'épuration naturelle de l'économie.

Simon, dans sa thèse, se base sur les recherches de Kobert et de Stassano. Puis il fait état d'une expérience personnelle : après une injection intraveineuse de saccharate de fer au lapin, il constate les reliquats d'une destruction de mononucléaires dans l'appareil lymphoïde intestinal, et un afflux de mononucléaires provenant des vaisseaux sanguins. Il en déduit que « la cavité intestinale, dans toute son étendue, constitue l'émonctoire par où s'éliminent les leucocytes mononucléés de l'économie, devenus inutiles et dégénérés ».

Feuillé étend considérablement la portée de cette conception surtout en pathologie et en thérapeutique. Sous le nom de *leucopathies*, il étudie dans sa thèse (1909) tous les troubles atteignant les globules blancs dans leurs diverses fonctions « le leucocyte attaqué, fatigué ou lésé par un toxique quelconque devient un leucocyte pathologique ». Les exodes de leucocytes dégénérés se font par les voies naturelles; ce sont des « leucexoses ou exoleucoses ». Les flux leucocytaires dans le tube digestif ne représentent ainsi, d'après Feuillé, qu'un cas particulier d'un vaste processus : l'élimination de leucocytes pathologiques. « Par action directe sur les leucocytes, les intoxications légères peuvent provoquer un flux leucocytaire au niveau du tube digestif tout entier. Il en résulte des infiltrations des glandes et des villosités. Une partie des leucocytes se glissent entre les cellules épithéliales intactes et tombent dans la lumière : ces leucocytes peuvent subir une dégénérescence muqueuse comme celle qui a été établie dans les crachats par M. Bezançon et de Jong; d'autres se gonflent, éclatent, et se dissolvent. »

En 1911, *Spilmann* et *Bruntz* aboutissent à des conclusions analogues sur le rôle éliminateur des leucocytes, et considèrent comme pathologique la dérivation des globules blancs dans l'intestin.

Ainsi, pour les auteurs précédents l'exode leucocytaire correspondrait à une expulsion de déchets de l'organisme beaucoup plus qu'à un acte utile d'élaboration fermentaire.

Mais, les recherches que nous avons poursuivies avec notre maître *Læper* sur la leucopédèse nous ont montré que la fonction fermentaire est de beaucoup la plus importante dans l'estomac.

CHAPITRE VI

Apport indirect de leucocytes dans l'estomac du nouveau-né

Il y a insuffisance des ferments glandulaires dans le tube digestif du nouveau-né, et le colostrum maternel supplée à ce défaut passager par le grand nombre de leucocytes qu'il tient en suspension.

En 1890, Czerny a montré que les corpuscules du colostrum étaient en grande partie constitués par des leucocytes.

Cohn (1900) colore ces corpuscules par le triacide d'Ehrlich; il observe des granulations dans le protoplasme, et confirme ainsi leur nature leucocytaire.

M^{lle} Lourié, élève du professeur Marfan, maintient une distinction, dans sa thèse, entre les corpuscules et les leucocytes du colostrum.

En 1903, le professeur Marfan publie son *Traité de l'allaitement*, où il penche vers l'origine leucocytaire de tous les éléments figurés.

Il reprend cette étude en 1920, en décrivant les caractères de la peroxydase dans le lait de femme : la peroxydase provient des polynucléaires pour le colostrum et

sans doute encore de polynucléaires désagrégés pour le lait.

E. Weil et Thevenet (1903) analysent les modifications quotidiennes des leucocytes dans le colostrum. Avant l'accouchement, et le premier jour suivant, il trouve de 10 à 50 % de lymphocytes, de 25 à 66 % de grands mononucléaires; et une faible proportion de polynucléaires neutrophiles. Le 2^e ou 3^e jour après l'accouchement, il se fait une poussée de polynucléaires (de 50 à 70 %) qui dure 36 heures. Vers le 5^e jour, le lait prend un aspect normal. Par la suite, le lait peut revenir au caractère colostré, lorsque les têtées diminuent brusquement ou sont supprimées.

Jochmann et Müller (1906) ont noté l'importance des têtées de colostrum, dont les ferments leucocytaires jouent un rôle vicariant dans l'estomac du nouveau-né.

RECHERCHES PERSONNELLES

CHAPITRE PREMIER

Technique

§ 1. — *Ingestion et extraction.*

Nous nous assurons par le tubage que l'estomac s'est évacué pendant le repos de la nuit; sinon, nous extrayons le liquide à jeun, et si celui-ci est abondant, nous lavons la cavité gastrique à l'eau distillée.

Après avoir employé la méthode des séries interrompues (chaque matin chez le même sujet), nous n'utilisons plus à présent que les *séries continues* (tous les prélèvements dans la même matinée), grâce aux commodités du tube de Einhorn légèrement modifié. Nous nous servons d'un tube un peu plus large, et raccourci, que les malades avalent facilement. Nous retirons un peu de liquide gastrique (12 cc³ environ) aux intervalles suivants : 15', 30', 45', 1 heure, 2 heures et 3 heures.

En somme, nous utilisons la méthode de tubage gastrique, préconisée par Reh fuss, et très répandue actuelle-

ment dans les pays anglo-saxons : cette méthode permet de suivre à volonté toutes les phases chimiques de la digestion, mais elle nécessite des repas d'épreuve liquides en raison du faible calibre du tube, facilement obstrué.

§ 2. — *Numération.*

La numération se pratique à la cellule de Nageotte, en diluant le liquide dans du sérum physiologique, suivant un taux déterminé, personnellement nous avons adopté la dilution au 1/10. *Le sérum physiologique* n'altère les leucocytes ni dans leur forme ni dans leur vitalité; et à l'examen microscopique on apprécie les leucocytes sans modification surajoutée, même plusieurs heures après l'extraction. Si l'on peut pratiquer immédiatement l'examen; et si l'on se contente d'une simple numération leucocytaire, l'eau distillée peut remplacer le sérum physiologique pour la dilution.

La difficulté des examens est due à la teneur en *mucus* des liquides extraits : par exemple, un liquide peu visqueux donne une répartition satisfaisante des éléments, et dépose très vite ses éléments au fond de la cellule, alors qu'un liquide très riche en *mucus* deviendra difficilement et incomplètement homogène.

La réaction muqueuse de l'estomac est généralement précoce, et c'est surtout pour le contenu gastrique extrait entre la 15^e et la 45^e minute que l'on doit s'attacher longtemps, patiemment, à l'homogénéisation.

La méthode utilisée pour les crachats tuberculeux ne pouvait, de toute évidence, s'appliquer à des liquides contenant des éléments aussi fragiles que les leucocytes;

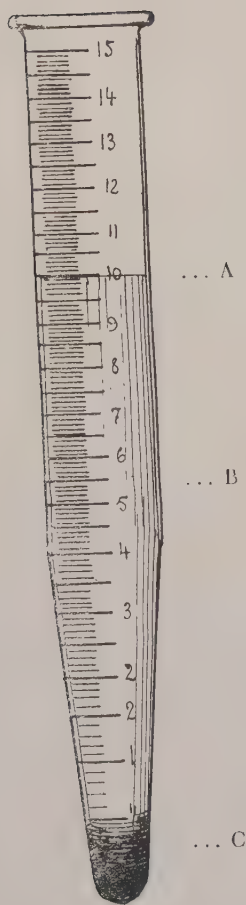


FIGURE 1. — *L'aspect d'un liquide de digestion gastrique, après centrifugation.*

A = Limite supérieure du liquide. B = Le liquide muqueux.
C = Culot de centrifugation, contenant une proportion variable de leucocytes.

mais nous avons tenté, à diverses reprises, une dissolution moins brutale du mucus avec quelques gouttes de lessive de soude très diluée. Nous avons dû renoncer rapidement à tout procédé chimique, car l'homogénéisation altère ou détruit toujours les leucocytes. Nous nous contentons de rendre les liquides muqueux aussi homogènes que possible par des moyens purement physiques. En premier lieu, avec un agitateur garni de caoutchouc nous mélangeons, nous triturons contre les parois du verre tous les éléments du liquide à examiner, et particulièrement les « bouchons », les « nuages » de mucus; cette dilacération, qui dure entre 2 et 5 minutes, répartit plus uniformément les amas cellulaires.

Puis à un certain nombre de cm^3 de ce liquide, nous ajoutons la quantité de sérum physiologique nécessaire à la dilution, et nous portons la capsule sur un bec Bunsen en veilleuse; nous continuons à frotter énergiquement les parois avec un agitateur semblable au premier, sans dépasser la température de 40° . Nous conseillons de mettre aussi une goutte de bleu de méthylène, dont la diffusion permet de juger l'instant où le mélange devient sensiblement homogène. L'aisance et la précision des lectures à la cellule de Nageotte dépendent de ces détails techniques.

En outre, si l'on examine un liquide très riche en mucus, on doit attendre un temps suffisant pour le dépôt des éléments cellulaires, une demi-heure au minimum. Malgré toutes ces précautions, on peut voir encore des leucocytes groupés en petits amas ou en traînées, parfois en petits flocons suspendus, assez près du fond de la cellule. Pour obtenir une moyenne satisfaisante, il faut donc compter les leucocytes sur trois bandes au moins,

et faire varier un peu la vis micrométrique lorsque le champ n'apparaît pas entièrement clair.

§ 3. — *Interprétation.*

Les leucocytes ne sont pas les seuls éléments que l'on observe, il y a des cellules pavimenteuses du pharynx et de l'œsophage, qui se reconnaissent au premier coup d'œil.

L'altération plus ou moins avancée, de leur protoplasme aide à caractériser les globules blancs de l'estomac; presque toujours le noyau se découpe nettement, tranche sur le flou du protoplasme, ce qui permet d'établir en même temps la numération totale, ainsi que le pourcentage des monos et polynucléaires.

§ 4. — *Etalement sur lames.*

Ceux-ci confirment la désintégration plus ou moins profonde du protoplasme, et la proportion des leucocytes à noyau polylobé. Ils montrent, de plus, un petit nombre d'éosinophiles, de 2 à 3 % en moyenne, lorsque le protoplasme est peu altéré.

Après divers essais de coloration par le « Tribondeau » et le « Giemsa » nous nous servons à nouveau de l'hématéine-éosine.

§ 5. — *Dosage des acides du suc gastrique.*

Nous avons utilisé le tube gradué de *Binet-Verpy*,

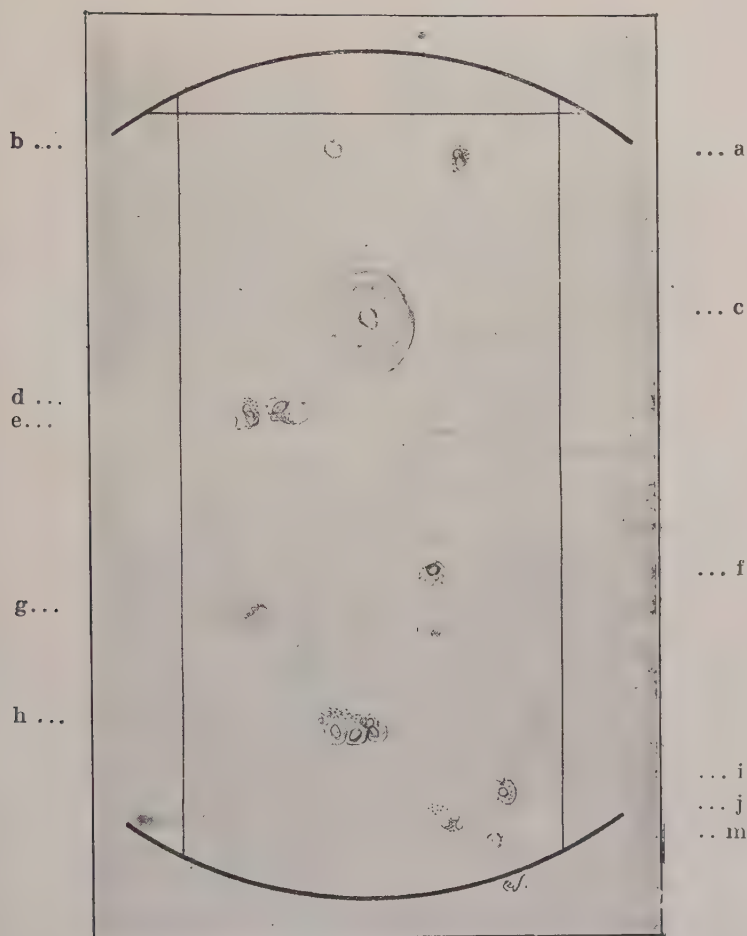


FIGURE 2. — Un aspect de leucocytes dans un liquide de digestion gastrique : A la cellule de Nageotte.

a = polynucléaire. b = mononucléaire. c = cellule œsophagienne. d = polynucléaire. e = mononucléaire. g = polynucléaire. h = un amas de 2 mononucléaires et 1 polynucléaire. i = un mononucléaire laissant échapper deux gouttelettes de sécrétion (une petite en haut, et une plus grosse à gauche) = Aspect observé rarement. j = un poly essaimant quelques granulations. m = mononucléaire.

Nombre total des leucocytes par $\text{mm}^3 = 1.365$ (Dilution au 1/10).

H = 0,1 A = 0,6

avec le réactif de *Topfer*, et comme indicateur la phénolphtaléine (solution alcoolique à 2 %).

Nous rappelons que l'on obtient la neutralisation successive de l'HCl libre (H)

des acides de fermentation (F dans cette nomenclature) et de l'HCl combiné (C)

avec une solution aqueuse de soude à 5 gr. 48 pour 1.000,

L'acidité totale se désigne par la lettre A,

§ 6. — *Examens pour juger de la vitalité des leucocytes.*

Nous avons étudié nombre de liquides de digestion gastrique à l'*ultra-microscope*.

Mais, ainsi que l'ont observé *Comandon*, puis notre maître le professeur *Achard* avec *Louis Ramond*, la mobilité des granulations leucocytaires est indépendante de l'état de vie des cellules et de leur activité. Dans des leucocytes vivants, les granulations restent immobiles ou sont parfois animées de trépidations rapides irrégulières à l'endroit où se forme un pseudopode en rapport avec un lent mouvement amiboïde. Si les trépidations browniennes des granulations sont intenses et généralisées, les leucocytes qui en sont animés peuvent se trouver inactifs et mourants,

Nous avons vu ces divers aspects, sans pouvoir en tirer des conclusions. Mais nous avons observé en outre, un essaimage extracellulaire de granulations poursuivant leurs mouvements browniens, et parfois même de minimes particules protoplasmiques avec granulations mobiles. L'incertitude des interprétations empêche d'at-

tribuer à ces petits fragments détachés une notable vitalité; mais nous rappelons, à ce sujet, que *Jolly* a décrit, en certains cas, l'abandon par les leucocytes de particules protoplasmiques vivantes au cours de leurs mouvements et de leurs migrations.

Pour juger du degré de vitalité des leucocytes extraits de l'estomac, nous avons utilisé la méthode de *coloration au rouge neutre*, préconisée par le professeur *Achard et Louis Ramond*. Suivant la technique fixée par ces auteurs, nous avons pratiqué nos colorations vitales avec du rouge neutre dilué à 1/1.000 dans du sérum physiologique. Les leucocytes vivants parfois ne sont pas colorés du tout, mais souvent présentent des enclaves erythrophiles, d'un rouge vif.

Au contraire, la coloration du noyau en rouge brun, tranchant sur le protoplasme incolore, est l'indice indubitable de la mort du leucocyte.

Nous avons pu ainsi établir très facilement nos pourcentages de leucocytes morts et vivants, aux différents stades de la sécrétion chlorhydro-peptique.

§ 7. — *Techniques des digestions artificielles, in vitro.*

Les digestions artificielles nous ont permis de déterminer le pouvoir des leucocytes gastriques, isolés et lavés, dans la désintégration des molécules protéiques, hydrocarbonées et graisseuses. Ces propriétés digestives restent faibles si certaines substances ne les activent pas.

RECHERCHES SUR LA PROTÉOLYSE. — Nous avons d'abord pratiqué à trois reprises, des *digestions artifi-*

cielles d'ovalbumine crue, en comparant l'action isolée des leucocytes avec celle des éléments ou groupes suivants :

(Leucocytes + HCl.) (Leucocytes + HCl + pepsine.)
(Leucocytes + pepsine.) (Pepsine seule.) (Pepsine + HCl.)

Nous utilisons 20 centimètres cubes d'une solution aqueuse, fraîche et filtrée, d'ovalbumine. L'HCl. était ajouté à dose de 2 gouttes; et la quantité de pepsine (ampoules Chaix à 20 %) était de 1/40 de centimètre cube. Les leucocytes de l'estomac, de même que dans toutes les expériences ultérieures, étaient soigneusement isolés, par centrifugation et *trois lavages rapides au sérum physiologique et à l'alcool*.

Dastre, en 1896, a montré que la trypsine est insoluble dans l'alcool absolu, mais soluble dans une solution alcoolique d'un litre assez élevé (50 %), et que d'autre part elle n'exerce son activité que dans une solution alcoolisée au-dessous de 15 %.

Regard, en 1921, a constaté que les leucocytes fixés par l'alcool gardent une action tryptique.

Nous avons tenu compte de ces publications pour la technique de nos lavages : c'est pourquoi nous lavons d'abord deux fois au sérum physiologique le culot de centrifugation, puis rapidement trois fois à l'alcool absolu, et nous terminons par un lavage au sérum physiologique.

Nous laissons les tubes trois heures à l'étuve (37°), et nous précipitons l'albumine par une quantité constante d'acide acétique et de NaCl; après filtration et dessication, nous *dosions par pesées* la quantité d'albumine disparue par rapport à un témoin d'ovalbumine,

Mais cette méthode des pesées, malgré la précision que l'on est en droit d'en attendre, comporte des causes d'erreur multiples dans le dosage de l'activité fermentaire des leucocytes : en effet, ceux-ci se désagrègent dans le milieu chlorhydro-peptique, ils libèrent à la fois des substances protéiques et des ferments, ce qui peut notablement modifier les résultats en plus ou en moins d'une expérience à l'autre. Dans notre cas particulier, le procédé des pesées ne pouvait nous fournir qu'une valeur d'orientation : grâce à lui nous avons observé que seul l'HCl. augmente considérablement le pouvoir protéolytique des leucocytes de l'estomac, assez faible par lui-même.

Nous avons donc eu recours aux digestions d'ovalbumine coagulée, par le procédé des *tubes capillaires de Mett* : ainsi la substance à digérer reste nettement séparée des agents fermentaires. Chacune de nos expériences a été pratiquée dans des conditions identiques : dose de pepsine Chaix à 20 % = $1/2$ cc³. Solutions aqueuses d'HCl à 2/1.000. Bouillie de leucocytes gastriques = 6 gouttes. Séjour à l'étuve : 15 heures.

Toutes nos épreuves fournissent la même indication générale : *les différences absolues, d'une expérience à l'autre, s'expliquent par la diversité des tubes capillaires.* En répétant nos essais à des jours différents, nous utilisons des séries de tubes plus ou moins larges, avec une albumine coagulée à des températures variées, donc plus ou moins sensible aux actions digestives.

RECHERCHES SUR L'ACTION AMYLOLYTIQUE. — Nous lavons soigneusement le culot de centrifugation, ainsi que nous l'avons exposé ci-dessus. Il est indispensable

de pratiquer les digestions *in vitro* avec le culot de centrifugation soigneusement lavé, et non avec le liquide total, car celui-ci contient toujours de la salive déglutée, et souvent du suc pancréatique à la suite du reflux duodénal.

Nous avons comparé l'action *in vitro* : (des leucocytes seuls), (des leucocytes + HCl), (des leucocytes + extrait pancréatique), (des leucocytes + extrait pancréatique + bile), (des leucocytes + salive).

Dans chaque série d'expériences nous avons utilisé la même quantité d'empois d'amidon homogène, 10 cc³; enfin pour éliminer l'erreur possible des fermentations par bactéries ou levures, nous avons constamment ajouté 10 gouttes d'une solution alcoolique de thymol à 5 %, et nous avons eu recours à un tube témoin. Après un séjour de 20 heures à l'étuve (37°) nous cherchons avec la *liqueur de Fehling*, s'il s'est formé un sucre réducteur; nous reconnaissons la *nature du sucre formé grâce aux cristaux des osazones* obtenues à l'ébullition par la phénylhydrazine et l'acide acétique.

ACTION SAPONIFIANTE DES LEUCOCYTES DE L'ESTOMAC. —

Pour nos expériences de digestions artificielles nous avons eu recours sans aucun succès aux plaques de saindoux; et nous nous sommes arrêtés à la substance grasse la plus maniable : la *monobutyryne*, en solution aqueuse à 1 %. Le choix de celle-ci a été le sujet de discussions à la Société de Biologie. Certains auteurs reprochent en effet à la monobutyryne d'indiquer seulement l'action de la monobutyrynase, et non de la lipase. Il n'en reste pas moins qu'il s'agit là d'une graisse, la seule vraiment

pratique pour les dosages d'activité fermentaire, à cause de sa solubilité dans l'eau.

C'est grâce à cette méthode que *Hanriot* a pu déceler la lipase du sérum sanguin, en 1896.

Nous lavons le culot de centrifugation suivant notre technique habituelle; mais si les leucocytes à étudier ont été extraits au cours d'une digestion d'huile, nous remplaçons l'alcool absolu par de l'éther.

La quantité de monobutyryne en solution fraîche à 1 % est de 10 cc³, avec deux gouttes de phénophtaléine comme indicateur; nous ajoutons dans chaque tube les éléments dont nous voulons mesurer l'action saponifiante, et nous laissons la digestion se poursuivre à 40° à l'étuve (37°). Puis nous mesurons l'activité dégagée en neutralisant par une solution tirée à 2 % de CO³NA², pur et desséché; nous versons cette solution avec une burette de Mohr, débitant 20 gouttes par cc³, et nous comptons le nombre de gouttes jusqu'au virage au rose de la phénophtaléine.

CHAPITRE II

Causes de la leucopédèse gastrique et de ses modifications

§ 1. — *Influence des matières protéiques sur la leucopédèse gastrique.*

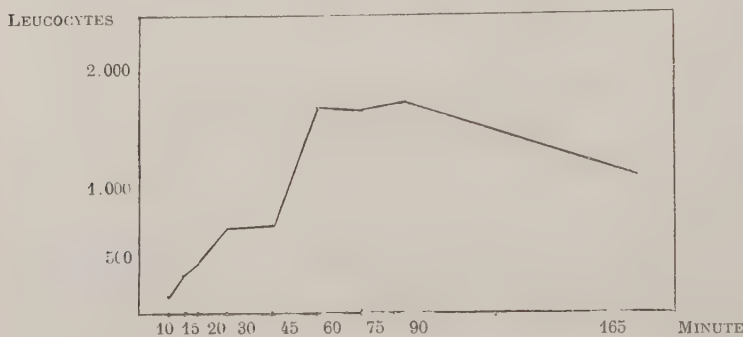
A. NUMÉRATION ET POURCENTAGE AVEC LE BOUILLON. —

Le repas d'épreuve que nous avons choisi est le bouillon de bœuf peptoné et stérilisé à la dose de 125 cc³.

Chez 11 sujets nous avons extrait les liquides de digestion gastrique en séries interrompues; et en confrontant les résultats de toutes les numérations, nous obtenons le tableau suivant :

Noms	10'	15'	20'	30'	45'	1 h.	1 h. 15'	1 h. 30'	2 h. 45'
M. P. (chimisme normal) ..	175		345	850		950			
M. V. (hyperchlorhydrie) ...			560		700		1.700		1.200
M. M. (anachlorhydrie)		390			875			1.880	
M. J. (anachlorhydrie)				600				1.720	
M ^{me} M. (hyperchlorhydrie) .						1.600			
M. F. (chimisme normal) ..						1.850			
M. W. (hyperchlorhydrie) ..						3.900			
M. L. (chimisme normal) ..						2.070			
M ^{lle} S. (chimisme normal) ..						650			
M. G. (hyperchlorhydrie) ..						1.470			
M. D. (anachlorhydrie)						1.507			
Moyennes par mm ³ ...	175	390	452	725	787	1.743	1.700	1.800	1.200

Nous établissons la *moyenne* des quantités obtenues à la même heure, et l'ensemble des résultats pour ce groupe de 11 sujets à chimisme fort dissemblable peut s'inscrire graphiquement.



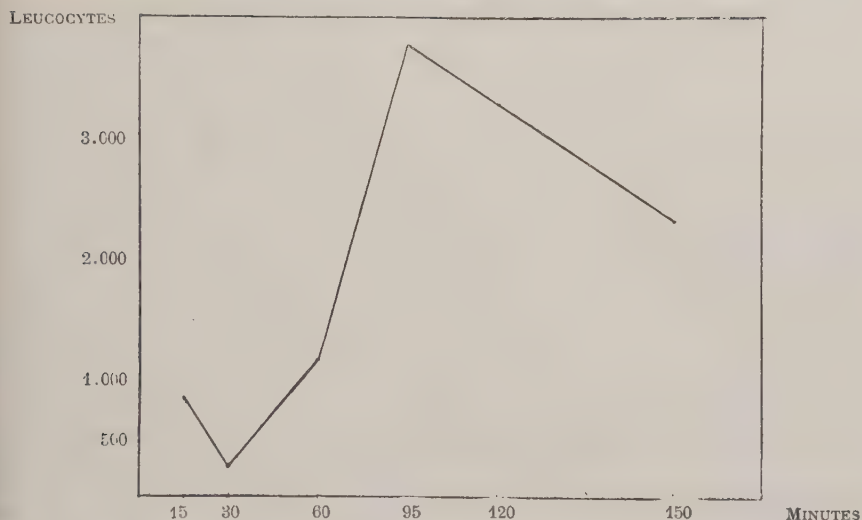
Courbe I. — Leucopédèse gastrique (d'après des moyennes) déterminée par le bouillon peptoné.

Nous rapprochons à dessein les résultats fournis dans un douzième cas, où la série continue permet d'étudier une *courbe individuelle de leucopédèse* :

Noms	15'	30'	1 h.	1 h. 30'	2 h.	3 h.
M ^{me} B... (hyperchlorhydrie)	840	288	1.110	3.756	3.276	2.304

Sur la seconde courbe nous constatons une baisse précoce entre la 30^e et la 45^e minute, et nous insistons sur ce *fléchissement au cours de la première heure* : nous le retrouverons très souvent quelle que soit la substance ingérée. Il correspond sans doute à la dilution brusque causée dans l'estomac par le début de la sécrétion chimique. Nous ajoutons à ce sujet, que la *réaction leucocytaire précède la sécrétion chlorhydro-peptique*.

Le taux de la chlorhydrie influe sur la morphologie



Courbe II. — Courbe individuelle, après ingestion de bouillon peptoné.

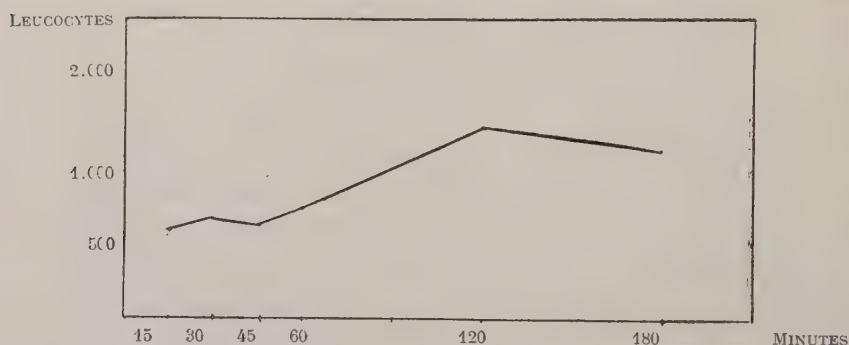
des leucocytes observés : toutes choses égales d'ailleurs, le protoplasme subit une désintégration bien plus lente et moins manifeste lorsque l'HCl libre diminue ou fait défaut.

Le pourcentage des polynucléaires est élevé, variant de 65 à 80 % : c'est avec les matières albuminoïdes qu'il se montre le plus considérable.

B. NUMÉRATIONS AVEC LA PEPTONE CHAPOTEAUT. —
Avec les produits de la digestion gastrique la leucopédèse acquiert une importance un peu moindre, en moyenne, aux réactions provoquées par le bouillon de viande.

Après ingestion de 1 gr. 25 de peptone Chapoteaut dans 125 cc³ d'eau distillée, et après examens en séries continues, voici les nombres des leucocytes trouvées chez 11 personnes.

Noms	15'	30'	45'	1 h.	2 h.	3 h.
M ^{me} H...	1.300	2.420	1.625	2.240	1.235	1.104
M. P...	980	445	770	635	2.000	2.210
M. T...	1.250	455	570	1.065	1.330	2.110
M. X...	632	435	380	210	1.325	1.560
M. J...	1.484	445	405	600	2.164	1.940
M ^{me} C...	736	688	772	880	370	1.156
M ^{lle} B...	440	460	720	908	1.195	
M ^{me} V...	365	1.020	504	780	1.680	
M ^{me} M...	400	285	740	758	1.596	1.816
M ^{lle} H...	152	360	372	428	628	656
M ^{lle} D...	968	2.464	2.080	2.220	3.980	3.212
Moyennes	792	861	812	967	1.591	1.433

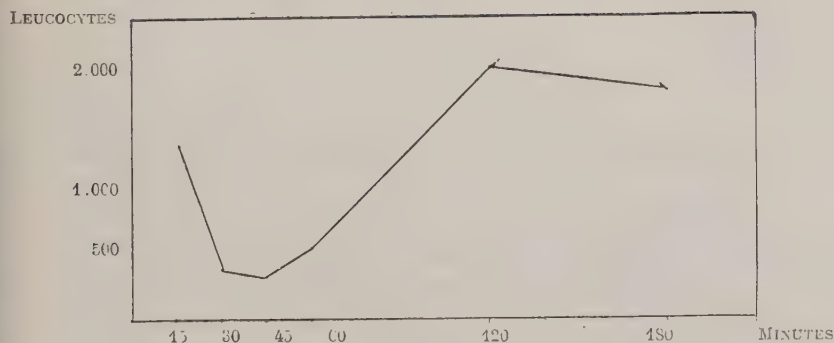


Courbe III. — D'après des moyennes. Ingestion de peptone.

Mais nous signalons que ces résultats moyens sont moins significatifs que ceux des digestions protéiques : en effet, ainsi que nous l'avons montré avec notre maître *Læper*, l'ingestion isolée de peptone dans l'estomac détermine des réactions de leucopédèse extrêmement variables, en rapport avec la sensibilité plus ou moins grande aux intoxications alimentaires d'origine protéique. Nous développerons, du reste, ce phénomène ultérieurement.

Ici, l'étude d'une *série individuelle* est indispensable pour bien se rendre compte de l'allure évolutive.

Noms	15'	30'	45'	1 h.	2 h.	3. h.
M ^{me} J.	1.484	445	405	600	2.164	1.940



Courbe IV. — Courbe individuelle. Ingestion de leptone.

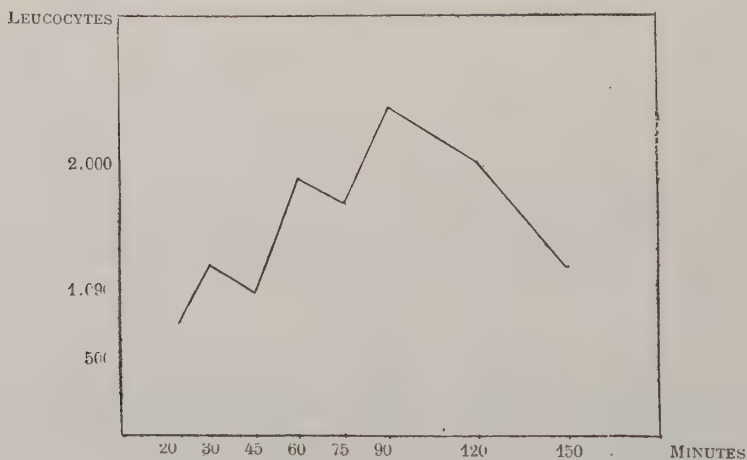
Nous avons noté que les liquides extraits sont souvent *colorés en vert par la bile*, avec réaction de Gmelin positive, ce qui traduit la facilité du reflux duodénal lorsqu'il y a retard à l'évacuation pylorique des produits digérés par l'estomac.

§ 2. — Influence des hydrates de carbone sur la leucopédèse.

A. — NUMÉRATION ET POURCENTAGE AVEC L'EMPOIS D'AMON. — Après ingestion de 125 grammes d'empois d'amidon à 1 %, nous avons obtenu des résultats encore mieux accusés qu'avec le bouillon :

Noms	20'	30'	45'	1 h.	1 h. 15'	1 h. 30'	2 h.	2 h. 30'
M. P... (chimisme normal) .	575		2.225				2.300	
M. V... (hyperchlorhydrie) .		1.900				2.780		1.430
M ^{me} P... (anachlorhydrie) .		1.230						
M ^{me} M... (hyperchlorhydrie)					2.780			
M. F... (anachlorhydrie) ..		1.450						
M. E... (hyperchlorhydrie) :				2.200				
M. C... (anachlorhydrie) ...	1.160		675	2.455	1.180			
M ^{me} F... (hypochlorhydrie) .				1.760				
M ^{lle} G... (hypochlorhydrie) .				1.870				
M ^{lle} R... (hypochlorhydrie) .			840					
M. T... (hypochlorhydrie) ..				2.500				
M. K... (hyperchlorhydrie)	1.210		1.250	1.500				
Moyennes	981	1.452	1.237	2.191	1.980	2.780	2.300	1.430

La réaction apparaît donc plus précoce et plus abondante qu'avec les substances protéiques.



Courbe V. — Evolution de la leucopédèse d'après des moyennes).
Ingestion d'empois d'amidon.

Le pourcentage des polynucléaires varie de 55 à 75 %; en moyenne il est inférieur à celui des digestions albumineuses, et dépasse celui de la digestion des graisses.

B. — NUMÉRATION ET POURCENTAGE AVEC LES SUCRES.

Notons que les hydrates de carbone à molécule plus petite, saccharose et glucose, donnent lieu aussi à une importante transsudation de leucocytes, avec un pourcentage de polynucléaires allant de 63 à 75 %.

D'autre part, on sait que les sucres diminuent la sécrétion chlorhydrique; ils réalisent, de la sorte, une *véritable dissociation entre la leucopédèse et la sécrétion chimique*. Nous aurons à préciser l'intensité de la réaction, en étudiant l'influence du facteur osmotique. Ne retenons, pour l'instant, que la facilité des lectures à la cellule de Nagcotte lorsqu'il s'agit de liquides sucrés : ce sont eux qui se montrent les *moins chargés en mucus*, par conséquent les plus faciles à homogénéiser.

§ 3. — Influence des graisses sur la leucopédèse.

A. APPRÉCIATION QUANTITATIVE ET POURCENTAGE DES ÉLÉMENTS. — Le liquide extrait de l'estomac après ingestion d'huile se sépare presque immédiatement en deux couches : une supérieure, huileuse, et l'autre inférieure, transparente à reflet verdâtre, constituée par le suc gastrique. Si nous centrifugeons, ou si nous laissons déposer durant quelques heures, nous constatons une scission en *quatre couches, de haut en bas* :

Une couche jaunâtre, d'aspect lactescent : c'est l'huile émulsionnée.

Un disque épais, consistant, verdâtre;

Une couche liquide, transparente; c'est le suc gastrique;

Enfin un sédiment pulvérulent verdâtre, imprégné de bile comme le disque sus-jacent.

Les différences de densité sont trop accusées pour qu'on puisse hémogénéiser ces quatre couches; et, à la suite de plusieurs essais, nous avons renoncé à compter les leucocytes avec la cellule de Nageotte. Nous en avons seulement recherché *la présence* dans chacune des quatre couches : les examens sur lames ne les révèlent en nombre important que dans le disque intermédiaire et dans le culot de centrifugation.

Chacune de ces deux couches renferme la même proportion de polynucléaires. Ceux-ci gardent, en moyenne, leur prépondérance, mais à un degré moindre qu'avec les autres aliments : *leur pourcentage varie de 50 à 65 %*. En outre, l'évolution même des éléments mononucléés au cours de la digestion gastrique présente de l'intérêt, puisque *le nombre des lymphocytes ne cesse de s'accroître pendant le séjour de l'huile dans l'estomac*. Nous avons trouvé chez le même sujet :

65 % de polynucléaires au bout de 20 minutes;

60 % de polynucléaires au bout d'une heure et demie;

50 % de polynucléaires au bout de deux heures et demie.

Donc les lymphocytes « gagnent du terrain », sans pouvoir acquérir la prépondérance absolue. Ces chiffres soulignent l'importance des mononucléaires dans la digestion des graisses, et confirment les conclusions de Poulain, de Noël Fiessinger et P. L. Marie sur la digestion des graisses par les lymphocytes.

Nous le répétons : *ce sont les albuminoïdes qui atti-*

rent le plus de polynucléaires, et les substances grasses qui en attirent le moins. Mais, dans un sens ou dans l'autre, la moyenne trouvée pour les leucocytes sanguins (65 % de polynucléaires) n'est guère dépassée que de 15 %. On peut en déduire que les globules blancs passent d'abord à travers la muqueuse gastrique avec la proportion qu'on leur trouve dans le sang, et que secondairement l'importance relative des lymphocytes est influencée électivement par la nature des éléments avec une marge de variations égale à 30 %.

En somme, toute substance alimentaire, protéique, grasse, ou hydrocarbonée, détermine un processus important de leucopédèse gastrique. Les besoins de la digestion représentent donc une cause majeure de l'exode leucocytaire dans l'estomac, mais elle n'est pas unique.

Les sécrétions glandulaires sont aussi à l'origine d'une leucopédèse physiologique.

L'afflux des leucocytes peut aussi être provoqué par des produits irritants, et par des cristoalloïdes agissant comme aliments ou comme irritants.

Enfin la simple sensation de faim et le repas fictif produisent une « leucopédèse d'appétit » de même qu'un « suc d'appétit ».

§ 4. — Influence de la concentration moléculaire des cristoalloïdes sur la leucopédèse.

En comparant les résultats obtenus avec des solutions de saccharose et de glucose, puis avec des solutions de NaCl et de CaCl², nous avons constaté que le poids molé-

culaire de ces cristoalloïdes agit sur la précocité de l'afflux leucocytaire.

Minutes	Glucose 5/125	Glucose 10/125	Saccharose 10/125	NaCl 2/125	Ca Cl ² 2/125
15	1.552	1.110	1.912	800	1.650
30	948	715	1.472	745	1.000
45		990	2.136	852	1.890
60	1.972	995	1.440	930	990
120	2.882	3.255	1.550	1.200	1.630
180	2.772	3.335	1.365	2.845	

La leucopédèse dépend d'abord de la *quantité absolue*, de substance ingérée, puisque 10 grammes de glucose attirent deux fois plus de leucocytes que 5 grammes seulement, entre la deuxième et la troisième heure.

La nature des cristoalloïdes modifie certes la réaction diapédétique.

Mais déjà le rôle de la *concentration moléculaire* se dégage à la lecture de ce tableau. La solution de glucose à 5 p. 125, voisine de l'isotonie, provoque très rapidement l'afflux des leucocytes. Dans la solution de glucose à 10 p. 125, hypertonique, la leucopédèse initiale reste basse jusqu'à la 60^{me} minute : il se produit un retard, *une sorte de temps perdu de la réaction*; puis brusquement les chiffres considérables sont atteints.

Enfin la NaCl hypertonique, détermine dans les 45 premières minutes une leucopédèse deux fois moindre que le Ca Cl² à molécule plus lourde.

Ce n'est qu'une traduction de la loi très générale, qui règle déjà le mécanisme des fonctions sécrétoire et évacuatrice dans l'estomac.

En 1899, Roth et Strauss ont montré l'existence d'une

secrétion gastrique de dilution, agissant comme mécanisme régulateur, et bien distincte de la secrétion chlorhydro-peptique.

En 1905, *Carnot* et *Chassevant* ont analysé les modifications subies dans l'estomac et le duodénum par les solutions salines, suivant leur concentration moléculaire. Une solution hypotonique tend vers l'isotonie et subit un certain retard à l'évacuation; pour les solutions hypertoniques, le passage pylorique se fait suivant un retard proportionnel à la concentration moléculaire, et l'isotonie est atteinte auparavant grâce à deux phénomènes compensateurs (les secrétions gastriques et duodénales de dilution, l'adsorption du chlorure de sodium par le mucus).

Le Δ régulateur est de : 0,38.

Læper en collaboration avec *Esmonet* (1905), puis avec *Thinh*, a bien précisé l'influence de la concentration moléculaire sur chacune des grandes fonctions de l'estomac, et sur leur synergie. Ces données ont encore été confirmées par *Bauermeister* qui a étudié la dilution nécessaire pour rétablir l'isotonie dans l'estomac.

Nos recherches sur la leucopédèse gastrique ont donc confirmé cette loi : *avant d'exercer ses fonctions, l'estomac règle son travail en diluant le bol alimentaire, jusqu'à ce que son équilibre osmotique se trouve rétabli.*

Un exemple particulièrement démonstratif est réalisé par la série que nous avons obtenue après ingestion de saccharose à 10 p. 125 : sensiblement isotonique, cette solution attire sans retard les quantités importantes de leucocytes dans l'estomac.

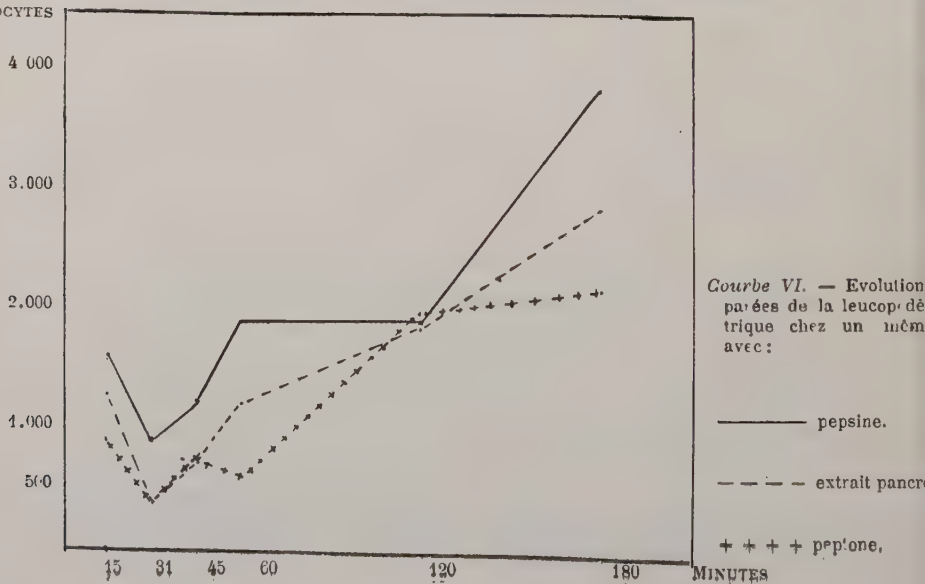
§ 5. — *Influence des sécrétions glandulaires sur la leucopédèse gastrique.*

La *pepsine* et la *trypsine* à elles seules déterminent un afflux leucocytaire dans l'estomac.

Ces trois séries de résultats chez le même sujet à chimisme normal permettent de juger les effets de la pepsine, du suc pancréatique dont le reflux s'observe souvent, et des peptones pures.

Minutes	Pepsine (1 %)	Extr ^t panc. (1 %)	Peptone (1 %)
15	1.670	1.345	980
30	940	450	445
45	1.315	760	770
60	1.920	1.260	635
120	1.930	1.900	2.000
180	3.880	2.935	2.210

LEUCOCYTES



Nous voyons que les courbes leucocytaires occupent, en quelque sorte, des étages différents : l'action de l'extrait pancréatique est intermédiaire à celle de la pepsine et à celle de la peptone. *La spécificité des ferments joue un rôle important dans l'intensité de la leucopédèse provoquée.*

Physiologiquement donc, les leucocytes sont attirés à travers la muqueuse gastrique à la fois par les aliments et par les sécrétions digestives.

Le taux des polynucléaires varie dans les limites assez étroites (de 60 à 70. %).

Si nous alcalinisons l'extrait pancréatique avec du $\text{Co}^3 \cdot \text{Na}^2$ à 2 p. 1.000, nous modifions assez peu la leucopédèse dans son ensemble, mais nous la rendons un peu plus précoce.

Par contre, l'addition d'HCl à 3 p. 1.000 à la pepsine, chez un sujet hyperchlorhydrique, nous montre une baisse de la réaction ainsi qu'il résulte de cette comparaison :

Minutes	Pepsine pure (chimisme normal)	Pepsine + HCl (chez un hyperchlorhy.)
15	1.670	805
30	940	932
45	1.315	788
60	1.920	1.225
120	1.930	1.564
180	3.880	2.532

Il semble que l'HCl à un taux de dilution physiologique, renforce l'afflux des leucocytes, alors qu'à un taux excessif il entrave cette réaction.

Quant à l'HCl, dilué à 3 p. 0/00, il provoque une leucopédèse toute transitoire de 1.350 leucos par mm^2 .

au bout de 20 minutes, et seulement 700 pendant la première heure.

Après 2 heures, l'estomac ne contient plus de liquide.

De plus, ces épreuves nous ont montré incidemment que l'estomac normal se défend très vite contre l'excès d'acide qui lui est imposé. Le chimisme, augmenté très passagèrement, s'abaisse, en moins d'une heure au-dessous de sa valeur habituelle chez le même individu. La muqueuse secrète abondamment, et il se produit un reflux duodénal, ce qui neutralise en grande partie l'acide chlorhydrique : là encore nous retrouvons des mécanismes de défense, les mêmes qui régularisent la concentration moléculaire des liquides gastriques.

Boldyreff a bien étudié ce phénomène, à propos de ses recherches sur les reflux de bile dans l'estomac. Puis *Miga*, en 1909, a observé que dans cette neutralisation partielle la sécrétion de mucus offre moins d'importance que le reflux de sucs alcalins provenant du duodénum.

Avec l'étude de l'ingestion d'HCl en excès, nous touchons aux effets des substances irritantes sur l'afflux des globules blancs.

§ 6. — *Leucopédèse d'irritation.*

A. ACTION DE L'EAU VINAIGRÉE, D'UN APÉRITIF PUR, DE THÉ LÉGER NON SUCRÉ ET SUCRÉ.

La leucopédèse d'irritation semble donc *d'autant plus basse que la substance est de nature plus irritante*; c'est avec l'eau vinaigrée que la réaction se révèle insigni-

fiente, alors qu'avec le thé elle prend déjà quelque importance.

Minutes	Eau vinaigrée	Apéritif pur	Apéritif dilué	Thé	Thé sucré
15	380	1.100	600	1.000	760
30	590	1.000	500		
45	470	700	370	850	770
60	580	490		930	1.050
75	770				
105				1.110	
120					
150					2.170

D'une façon générale l'excitation de la muqueuse détermine une leucopéèse assez caractéristique : *précoce, modérée et fugace*. On y trouve, en outre, de *nombreux éléments de décapage* accompagnant les leucocytes (des cellules pavimenteuses de l'œsophage et quelques cellules glandulaires). Nous noterons enfin avec l'eau vinaigrée un aspect spécial, gonflé, ballonné, des leucocytes.

L'adjonction de sucre nous a donné, pour le thé, une réaction durable, dépassant, à la deuxième heure, 2.000 globules blancs par mm³, et se rapprochant ainsi du type alimentaire en raison du sucre contenu.

A. ANTIPYRINE. — Les effets irritants de ce médicament sur la muqueuse gastrique sont bien connus. Nous en avons aussi éprouvé l'influence sur la leucopéèse. Chez le même sujet nous avons d'abord administré un repas d'épreuve avec 125 cc³ de bouillon; avec cette base de comparaison nous avons observé ensuite

les résultats obtenus en ajoutant 50 centigrammes d'antipyrine à un repas liquide identique.

Minutes	Bouillon seul	Bouillon + antipyrine
	Leucoc. par mm ³	
15	512	380
30	1.432	644
45	1.252	932
60	1.976	1.016
120	608	952
180	1.336	1.348

Donc, pendant la première heure, la leucopédèse s'est trouvée amoindrie; puis l'action frénatrice de l'antipyrine a disparu.

Le chimisme, par contre, s'est accru considérablement dans la première demi-heure (H = 2,2 au lieu de 0,6; A = 2,8 au lieu de 1,6) puis il est tombé au-dessous de la valeur du témoin (à la troisième heure : H=1, au lieu de 1,9; A=1,6 au lieu de 2,6).

C LES AMERS. — Les effets des médicaments amers, dits stomachiques, méritent d'être étudiés, en raison de leur fréquente utilisation comme excitants de l'appétit.

Minutes	Teint colombo (5 gr.)	Teint gentiane (5 gr.)	Teint noix vom. (20 gouttes)	Teint quassia (20 gouttes)	Teint quassia (5 gr.)	Macération aqueuse de quassia
15	1.360	930	400	116	240	276
30	1.892	800	400	1.648	1.412	360
45	1.176	685	755	196	1.716	768
60	1.320		500	488		1.200
120			942	400	1.040	1.384
180			460		464	

Ce tableau met en évidence plusieurs facteurs de la réaction.

L'alcool ne joue pas un rôle très important, lorsque l'amer est administré sous forme de teinture.

La *quantité* ingérée influe nettement sur le nombre des leucocytes.

Mais c'est la *qualité* du médicament qui importe au plus haut chef, puisque la gentiane et la noix vomique ne fournissent que des résultats infimes, alors que le quassia et le *colombo* donnent lieu à des réactions assez intenses. Il est vrai que les racines de *colombo* contiennent une proportion notable de matières amylacées; et nous avons déjà insisté sur l'appel leucocytaire exercé par l'amidon.

Quant à la *secrétion chimique*, les amers ne l'excitent que modérément, bien moins que les aliments azotés; le maximum de la chlorhydrie apparaît entre la 30^{me} et la 45^{me} minute, puis s'abaisse très vite.

Depuis les mémorables découvertes de *Pavlov* sur le « suc d'appétit », on admettait une action indirecte, réflexe et psychique, des amers sur la sécrétion du suc gastrique. C'est ainsi que *Borissov* (1903) a préconisé les amers en solution, pour que la sensation d'amertume détermine la sécrétion de « suc psychique ». Comme nous avons pris le soin d'administrer par le tube les solutions d'amers, nous pouvons affirmer que ceux-ci agissent aussi en excitant la muqueuse gastrique. Il faut reconnaître aux amers *deux influences* : l'une *indirecte, réflexe*, et l'autre *directe par irritation*.

En somme, les réponses de la muqueuse gastrique aux substances irritantes se montrent peu soutenues, transitoires et factices aussi bien pour la leucopédèse que pour la sécrétion chlorhydro-peptique.

§ 7. — *Influence de l'appétit sur la leucopédèse gastrique.*

Pavlov a introduit en physiologie digestive une importante distinction entre la « sécrétion psychique », précoce, mais transitoire, et la « sécrétion chimique » déterminée par le contact des aliments sur la muqueuse. Cette dernière est un peu plus tardive mais de plus longue durée que le suc d'appétit; son acidité est sensiblement la même. Chez deux sujets nous avons eu recours au repas fictif préconisé par le professeur Carnot, pour observer l'existence et l'intensité d'une « leucopédèse d'appétit »; ce repas fictif était composé de viande, pain, légumes et confitures.

M. L... (se plaint de pesanteurs gastriques).

Minutes	1 ^{re} épreuve-témoin = 125 cm ³ de bouillon peptoné (par le tube)	2 ^e épreuve = repas fictif
30'	1.834 leucocytes par mm ³ 70 % polys H=0, F=0,1, C=0,5, A=0,6	364 leucocytes 67 % polys H=0,8, F=0,1, C=0,6, A=1,5
60'	2.464 leucocytes par mm ³ 70 % polys H=0,5, F=0,1, C=0,5, A=1,1	1.104 leucocytes 69 % polys H=0,4, F=0,1, C=0,4, A=0,9

2^e M^{me} C... (ptose gastrique).

Minutes	1 ^{re} épreuve-témoin = 125 cm ³ de bouillon peptoné (par le tube)	2 ^e épreuve = repas fictif
30'	648 leucocytes par mm ³ 72 % polys H=1, F=0,1, C=0,8, A=1,9	348 leucocytes 64 % polys H=1, F=0,1, C=0,5, A=1,6
60'	956 leucocytes par mm ³ 67 % polys H=2,9, F=0,1, C=0,6, A=3,6	382 leucocytes 67 % polys H=1,2, F=0,1, C=0,6, A=1,9

Ces résultats confirment les données classiques sur la sécrétion psychique : précoce et peu soutenue. Nous constatons, en outre, une « *leucopédèse d'appétit* », peu intense, oscillant entre la moitié et le tiers de la *leucopédèse alimentaire*.

Ainsi, d'après nos recherches, l'influence psychique est l'une des causes qui *dissocie la sécrétion acide et l'afflux leucocytaire*. La cause en paraît extrêmement simple : on sait que le réflexe déterminé par l'appétit emprunte la voie centrifuge des pneumogastriques, et nous verrons ultérieurement que les nerfs vagues « freinent » la leucopédèse dans l'estomac.

§ 8. — *Leucocytes gastriques et liquides résiduels.*

L'eau distillée, elle-même, ramène un petit nombre de globules blancs après tubage de l'estomac. C'est pourquoi nous pensons que, en dehors de toute période digestive, des leucocytes restent accolés à la muqueuse, formant une véritable « *leucocytose résiduelle* ».

Un fait tend à confirmer notre hypothèse : les *liquides à jeun*, qui, presque toujours existent en quantité minime (de 10 à 20 cc³) tiennent en suspension un nombre très variable de leucocytes.

A. — LAVAGES A L'EAU DISTILLÉE. — L'exploration de l'estomac avec 125 cc³ d'eau distillée ramène encore des globules blancs.

Dans un cas nous avons trouvé :

Au bout de 10 minutes :	665	leucocytes, par mm ³
Au bout de 30 — :	585	— — —
Au bout de 45 — :	590	— — —

B. LIQUIDE A JEUN. — Dans la plupart des liquides extraits à jeun nous avons pu compter des leucocytes.

Dans deux cas seulement, de fins résidus alimentaires ont empêché toute numération.

38 examens de liquides à jeun, nous ont donné les résultats ci-dessous. — Chacun d'eux correspond à un sujet différent.

1° Liquide incolore.....	980	leucocytes p ^r mm ³
2° Liquide incolore.....	3.810	— —
3° Liquide vert.....	144	— —
4° Liquide verdâtre.....	5.200	— —
5° Liquide incolore.....	3.464	— —
6° Liquide vert.....	372	— —
7° Liquide verdâtre.....	3.760	— —
8° Liquide verdâtre.....	2.890	— —
9° Liquide incolore.....	2.592	— —
10° Liquide verdâtre.....	284	— —
11° Liquide incolore.....	1.348	— —
12° Liquide verdâtre.....	816	— —
13° Liquide vert.....	56	— —

(bile presque pure)

14° Liquide incolore.....	904	leucocytes p ^r mm ³
15° Liquide incolore.....	1.336	— —
16° Liquide verdâtre.....	1.704	— —
17° Liquide incolore.....	212	— —
18° Liquide vert.....	1.956	— —
19° Liquide incolore.....	740	— —

20°	Liquide verdâtre.....	3.188	—	—	—
21°	Liquide incolore.....	1.360	—	—	—
22°	Liquide incolore.....	2.880	—	—	—
23°	Liquide incolore.....	2.272	—	—	—
24°	Liquide incolore.....	304	(cancer vérifié. à l'autopsie)		
25°	Liquide verdâtre.....	155	leucocytes p ^r . mm ³		
26°	Liquide incolore.....	1.628	—	—	—
27°	Liquide incolore.....	568	—	—	—
28°	Liquide incolore.....	3.040	—	—	—
29°	Liquide incolore.....	1.008	—	—	—
30°	Liquide incolore.....	1.308	—	—	—
31°	Liquide incolore.....	968	—	—	—
32°	Liquide incolore.....	1.284	—	—	—
33°	Liquide incolore.....	1.800	—	—	—
34°	Liquide verdâtre.....	1.692	—	—	—
35°	Liquide incolore.....	1.508	—	—	—
36°	Liquide incolore.....	4.772	—	—	—
37°	Liquide incolore.....	3.015	—	—	—
38°	Liquide incolore.....	92	(ulcus-prépylorique vér. à l'intervention)		

La proportion des polynucléaires s'est maintenue entre 64 et 76 %. Alors que dans 37 cas la quantité de liquide à jeun variait entre 10 cc³ et 60 cc³, nous avons une fois extrait la masse considérable de 800 cc³ de liquide hyperacide, chez le malade atteint d'ulcus prépylorique : on comprend aisément qu'une telle dilution ait réduit au nombre de 92 par mm³ la totalité des leucocytes gastriques.

D'autre part, dans le cas où il y avait reflux de bile

presque pure, on s'explique aussi les 56 leucocytes par mm^3 (le plus bas des nombres trouvés par nous).

Nos maîtres *Lœper* et *Faroy* classent les liquides à jeun en trois catégories :

- 1° Ceux qui dénotent à coup sûr la stase;
- 2° Ceux qui sont dus à l'hypersécrétion gastrique;
- 3° Ceux qui sont composés de liquides étrangers à la sécrétion gastrique.

La distinction n'est pas toujours facile à établir entre la 2° et la 3° catégorie; pourtant elle importe au diagnostic et au pronostic. Nous pensons que la numération des leucocytes constitue un renseignement nouveau, des plus utiles à consulter sur l'origine et la nature de ces liquides. Dans nos observations personnelles, il est évident qu'une dizaine de cc^3 de liquide vert contenant 144 ou 372 leucocytes par mm^3 , ne représente qu'une conséquence de reflux biliaire, alors que les liquides incolores ou légèrement verdâtres, renfermant 4.772 ou 5.200 leucocytes par mm^3 sont sécrétés par une muqueuse irritée.

Il faut constater un nombre élevé de leucocytes par mm^3 , dans un liquide à jeun, pour pouvoir conclure à la provenance gastrique, nous verrons en effet que la salive renferme des quantités extrêmement variables de globules blancs, et que cette *salive déglutie surtout le matin, au réveil*, constitue alors un apport de leucocytes, parfois assez important.

§ 9. — *Apport de leucocytes dans l'estomac par déglutition de salive.*

Malloizel (1905) avait attribué en partie le pouvoir

diastasique de la salive aux leucocytes qu'elle tient en suspension. Il basait son hypothèse sur l'expérience suivante : on augmente l'activité diastasique en ajoutant à de la salive 2 cc³ d'un exsudat pleural riche en leucocytes, mais cet accroissement devient presque nul si l'on a fait bouillir les leucocytes auparavant.

Simon a repris l'étude des leucocytes salivaires, dans le laboratoire du professeur Roger (1907). Il a apprécié la teneur de diverses salives en globules blancs, puis il a observé qu'il n'y a pas de parallélisme entre la richesse en leucocytes et l'activité diastasique. Mais le procédé de numération utilisé par Simon n'est pas objectif, par rapport à une unité fixe de mesure; cet auteur prélève une parcelle de salive, toujours avec la même anse de platine; il pratique un étalement sur lames, et compte la totalité des leucocytes après coloration.

Nous avons repris les numérations avec la technique plus précise de la cellule de Nageotte. En effet, *la salive forme très facilement un mélange homogène après dilution dans le sérum physiologique et nous employons exactement la technique exposée ci-dessus (pour les liquides de digestion gastrique).*

Dix numérations nous ont indiqué en période digestive :

1° Sujet normal :	1.020	leuc.	p ^r mm ³ ,	42 %	de polyn.
2° Urticaire	208	—	—	48 %	de —
3° Même cas —	236	—	—	52 %	de —
autre examen					
4° Gastr. étylique	288	—	—	56 %	de —
5° Sujet normal	68	—	—	48 %	de —
6° Ulcus gastr.	4.320	—	—	53 %	de —

7° Gastrite	306	—	—	52 % de	—
8° Ulcus prépyl.	200	—	—	56 % de	—
9° Ulcus duod.	25	—	—	55 % de	—
10° Ptose gastr.	440	—	—	53 % de	—

Ainsi que Simon, nous constatons une *marge très étendue* dans nos résultats (de 25 à 4.320 pour nos numérations; de 5 à 700 pour celles de Simon) : le rapport entre les chiffres extrêmes est à peu près le même, et seule la différence de procédés explique l'écart entre les valeurs absolues.

Le pourcentage des polynucléaires varie assez peu : il est de 50 % en moyenne, notablement inférieur à celui des polynucléaires de provenance gastrique.

Enfin les globules blancs apparaissent peu altérés dans leur forme.

Les leucocytes contenus dans les liquides de l'estomac peuvent donc trouver en partie leur origine dans la salive déglutie. *La leucopédèse gastrique est renforcée physiologiquement par les leucocytes de la salive, mais sous forme d'un appoint extrêmement inégal, variable, et difficile à apprécier.*

Afin d'éviter cette cause d'erreur dans nos numérations de leucocytes gastriques, nous avons toujours pris soin de faire saliver les sujets dans un verre spécial, du début à la fin de chaque épreuve. Cette précaution est indispensable, car le passage et le maintien du tube provoquent du ptyalisme, par suite du réflexe œsophago-salivaire décrit par le professeur Roger.

§ 10. — *Influences modificatrices du système neuro-végétatif.*

Dans une première série de recherches, nous avons expérimenté chez le chien, par vagotomie directe.

Puis nous avons éprouvé chez divers malades l'action des drogues considérées comme antagonistes sur le tonus vago-sympathique : atropine et adrénaline d'une part, pilocarpine et éserine de l'autre.

A. — SECTION DES DEUX PNEUMOGASTRIQUES CHEZ LE CHIEN. — Une première expérience nous a indiqué l'influence de la vagotomie sur la courbe de la leucopédèse au cours de la même digestion gastrique. Nous avons à choisir entre deux niveaux de section : sous le diaphragme ou au cou.

Nous avons éliminé la *section sous-diaphragmatique* d'après les remarques de *Contejean*; celle-ci laisse, en effet, échapper des filets inclus dans la musculuse et la sous-muqueuse de l'œsophage, malgré l'incision circulaire sur la tunique externe. Par contre la *section au cou* présente un inconvénient : chez le chien, de nombreux filets sympathiques s'accolent au pneumogastrique à la base du crâne, le tronc du nerf vague devient ainsi un nerf mixte où prédomine le pneumogastrique.

Après section bilatérale de ces troncs nerveux, nous avons vérifié la prépondérance des effets sur la dixième paire, en constatant une accélération du pouls de la fémorale; nous avons donc éliminé des causes d'erreur résultant de la structure des pneumogastriques, anatomiquement mixtes chez le chien.

1^{re} expérience. — Après un jeûne de 24 heures, le chien (18 kg.) ingère 125 cc³ de bouillon peptoné. L'anesthésie est obtenue par injection intraveineuse de chloral.

Une heure après l'ingestion de bouillon, le liquide recueilli par ponction de la paroi gastrique, contient 156 leucocytes par mm³, avec 60 % de polynucléaires.

Puis nous attendons encore 25 minutes, et nous coupons les deux pneumogastriques.

Cinq minutes plus tard (donc au bout de 1 h. 30 de digestion), le liquide contient 268 leucocytes par mm³, avec 70 % de polynucléaires.

Au bout de 2 heures de digestion, le liquide contient 424 leucocytes par mm³ avec 70 % de polynucléaires.

Ainsi, après la vagotomie, le nombre des leucocytes a triplé dans l'estomac (424 à la 2^e heure, au lieu de 156 à la 1^{re} heure, où normalement la leucocytose approche de son maximum).

Mais il manquait à cette recherche un terme de comparaison, une expérience-témoin.

2^e expérience. — Nous avons répété la vagotomie double sur un second chien (15 kg.), que nous avons soumis, 24 heures auparavant, à des prélèvements de liquides gastriques dans les mêmes conditions d'expérience et d'anesthésie. Il est important d'administrer la même dose de substance anesthésique : en effet, Cantacuzène a montré que la narcose réduit la diapédèse des leucocytes à travers les tissus; et cette inévitable cause d'erreur dans l'appréciation absolue doit être égalisée au cours des deux étapes expérimentales.

Minutes	Nombre de leucocytes par mm ³ 1 ^{er} jour	Nombre de leucocytes par mm ³ 3 ^e jour
30'	448	1.844
50'		Vagotomie double
60'	752	8.356 ³¹
90'	1.272	6.736

A la 30^e minute, la leucopédèse était plus intense le second jour que le premier : l'action irritante des ponctions de la paroi est probablement la cause de cette différence.

Si nous comparons l'évolution de la leucopédèse dans chacune des deux phases, nous trouvons un processus banal, le premier jour. Mais le lendemain, dix minutes après la section des pneumogastriques, le nombre des globules blancs augmente considérablement *dépassant le quadruple de la leucopédèse initiale*.

Au cours de tous nos examens chez l'homme, nous n'avons obtenu des valeurs aussi hautes qu'avec l'*atropine*, inhibiteur du vague; un tel excès de leucocytes nous a paru mériter le nom d'*hyperleucopédèse*.

Quant à la sécrétion chimique, nous avons noté dans notre expérience une baisse de chlorhydrie portant surtout sur l'HCl. libre, dans l'heure qui a suivi la vagotomie (H = 0,5 au lieu de 1).

Schiff, en 1867, n'a pas trouvé de modifications dans la sécrétion peptique de la muqueuse, après vagotomie : le pouvoir digestif restait le même.

Contejean a repris l'étude de la vagotomie chez le chien, avec ses répercussions sur le fonctionnement de

l'estomac (1893) : plusieurs jours après l'intervention, lorsque la section en deux temps a permis la survie des chiens, le suc gastrique est sécrété en très faible quantité et d'une façon presque continue. L'auteur a mis en évidence l'accumulation, la rétention de propepsine dans la muqueuse de l'estomac, dont les infusions acides sont très actives, et il explique ainsi les constatations négatives de Schiff.

En 1900, notre maître *G. Lion* a observé avec *Théohari* les modifications histologiques de la muqueuse gastrique après vagotomie. A la suite d'une étude approfondie, les auteurs concluent qu'entre la 5^e et la 8^e heure de la digestion les cellules principales ne présentent plus ni filaments basaux (prozymogène) ni granulations neutrophiles (ferments).

Ainsi, l'histologie démontre que la sécrétion de pepsine glandulaire est supprimée par la section des pneumogastriques, et pourtant le suc gastrique reste actif dans la digestion des albuminoïdes, ainsi qu'une macération acide de muqueuse : à notre avis, la contradiction n'est qu'apparente puisque l'énorme afflux de leucocytes apporte dans l'estomac le ferment peptique de suppléance.

B. ACTION DES TESTS PHARMACODYNAMIQUES, ATROPINE, ADRÉNALINE, PILOCARPINE, ÉSÉRINE. — Nous avons administré ces substances tantôt en ingestion, tantôt en injection, aux doses thérapeutiques.

Chez deux malades, nous avons pratiqué à quelques jours d'intervalle plusieurs explorations comparées, dont voici les résultats :

M. N... (Hypochlorhydrie).

Minutes	Bouillon peptoné seul leuc. p. mm	+ atropine (en ingest.)	+ pilocarp. (en ingest.)	+ adrénal. (en ingest.)
15	1.684	392	1.464	2.060
30	3.028	5.876	2.328	988
45	3.432	6.920	964	2.008
60	2.584	9.160	1.736	3.624
120	668	6.096	2.728	815
180	(refl. de bile) 3.224	estom. évac.	4.012	1.936

M. T... (Hyperchlorhydrie).

Minutes	Bouillon peptoné seul	+ atropi. (en inges.)	+ atrop. (en inj.)	+ adrénal. (en inges.)	+ adrénal. (en injec.)
20	288	160	364	680	204
45	232	2.580	240	1.128	92
90	512	1.624	436	208	2.708

Une seule action apparaît déjà très nette chez ces deux malades : le renforcement de l'afflux leucocytaire débutant 30 minutes après l'ingestion de sulfate neutre d'atropine (1 milligramme). Le nombre de 9.160 globules blancs par mm³ indique l'hyperleucopédèse.

Influence de l'atropine. — Nous avons pratiqué chez sept malades deux explorations à peu de jours d'intervalle : la première avec 125 cc³ de bouillon, la seconde avec la même quantité de bouillon + 1 milligramme de sulfate neutre d'atropine.

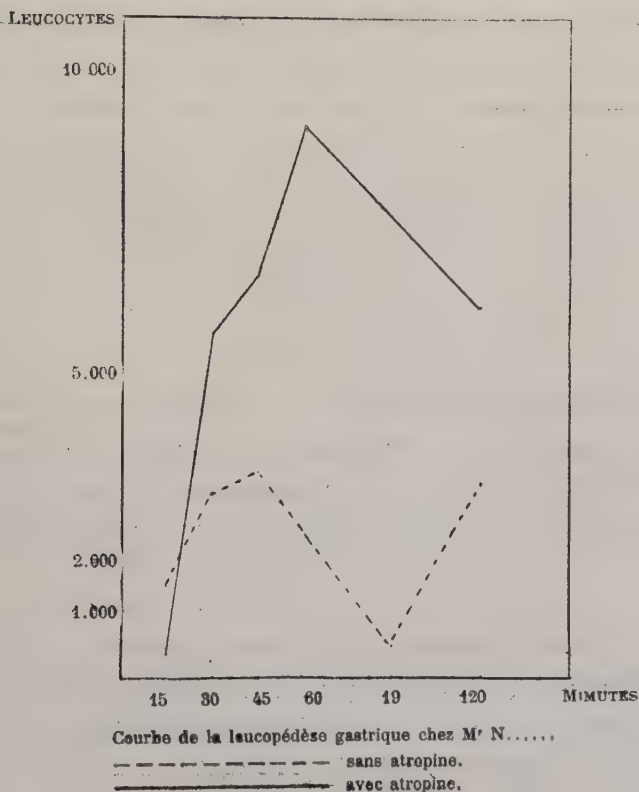
Chez un chien (de 10 kg.) nous avons expérimenté avec une dose de 1/4 de milligramme,

Minu- tes	M. N...		M. T...		M ^{me} B...		M ^{lle} L...		M ^{lle} A...		M. H...		M ^{lle} M...		Chien	
	Tém.	Atr.	Tém.	Atr.	Tém.	Atr.	Tém.	Atr.	Tém.	Atr.	Tém.	Atr.	Tém.	Atr.	Tém.	Atr.
15	1.684	392							424	380	1.108	872				
20			288	160												
30	3.028	5.876			976	392	1.472	1.148		836	668	2.803	628	736	456	2.744
45	3.432	6.920	232	2.580				664	2.968		984	2.280	908	784	312	2.004
60	2.584	9.160			2.072	3.128	348	1.168	1.369	2.448	1.496	1.872	1.160	1.050		
90			512	1.624	836	1.472										
120	668	6.096							1.544	876						
180	3.224	Esto. évac.							756	Esto. évac.						

Dans un seul cas, celui de M^{lle} M..., l'ingestion d'atropine n'a pas augmenté la leucopédèse. Chez cette malade présentant une ptose gastrique avec aérophagie, le *réflexe oculo cardiaque* pratiqué avant l'exploration de l'estomac était nul : 100-100, le premier jour, et 124-124 le second jour.

Les six autres malades avaient un réflexe oculo-cardiaque assez accentué avant chaque épreuve : chez eux l'ingestion d'atropine a constamment augmenté la leucopédèse, en même temps que le pourcentage des polynucléaires (88 % au lieu de 54 % chez un sujet).

La sécrétion chimique s'est atténuée, dans tous les



cas sauf chez M^{lle} M...; cette diminution portait sur l'HCl. libre et l'HCl. combiné. A l'accroissement des leucocytes s'oppose donc une baisse de la sécrétion chlorhydrique, lorsque l'atropine agit directement sur la muqueuse gastrique. *La dissociation de la leucopédèse et de la sécrétion acide* a lieu dans le même sens qu'après un repas d'épreuve sucré, mais avec beaucoup plus d'intensité.

Administrée par *voie hypodermique*, l'atropine détermine des résultats moins constants.

Nous avons pratiqué cette épreuve chez deux sujets, l'un atteint d'ulcus de la petite courbure, l'autre hyperchlorhydrique; puis expérimentalement chez le chien.

Minutes	M. B... (ulcus)		M. T... (hyperchl.)		Chien	
	Témoin	Atropine	Témoin	Atropine	Témoin	Atropine
15	504	532				
20			288	364		
30	432	454			456	259
45			232	240		
60	524	2.208			312	224
90	512	960	512	436		

L'injection (1/2 milligramme de sulfate d'atropine chez l'homme, et 1/4 de milligramme chez le chien), était pratiquée un quart d'heure avant la prise de bouillon.

Nous avons cherché si l'action de l'atropine injectée n'était pas plus tardive; et pour cela nous avons analysé les liquides à jeun des deux malades précédents, avant la piqure d'atropine, et le lendemain matin,

M. B.... (ulcus).

Le 1^{er} jour : 85 cc³ de liquide à jeun (hypersécrétion);
968 leucocytes p. mm³ — 70 % de polynucléaires;

$$H = 3,4; F = 0,1; C = 0,3; A = 3,8.$$

Le 2^e jour : 85 cc³ de liquide à jeun (hypersécrétion);
756 leucocytes p. mm³ — 71 % polynucléaires;

$$H = 3,1; F = 0,1; C = 0,3; A = 3,5.$$

Donc, en cas, l'influence de l'injection était nulle au bout de 24 heures.

M. T.... (hyperchlorhydrie).

Le 1^{er} jour : 37 cc³ de liquide (hypersécrétion);
340 leucocytes p. mm³ — 78 % de polynucélaires;

$$H = 1,7; F = 0,2; A = 2.$$

Le 2^e jour : 12 cc³ de liquide à jeun, très chargé en mucus;

2.576 leucocytes p. mm³, 46 % de polynucélaires;

$$H = 0; F = 0,1; C = 0,2; A = 0,3.$$

Par contre, ce cas indique une action profonde de l'atropine en injection sous-cutanée, au bout de 24 heures. La quantité de liquide à jeun a diminué, son acidité est tombée complètement, la leucopédèse est devenue importante, et la sécrétion de mucus a été stimulée. L'enrichissement en mucus a d'ailleurs été noté par *Contejean*, lorsque les pneumogastriques sont inhibés.

De toute façon, il semble préférable d'administrer l'atropine par la bouche, si l'on veut obtenir vite un

accroissement de la leucopédèse et une hyposécrétion chlorhydrique.

Notre maître le professeur Achard a constaté avec Louis Ramond que le sulfate neutre d'atropine n'exerce aucune influence sur la vie des leucocytes; la leucopédèse due à l'ingestion d'atropine conserve donc ses fonctions habituelles dans l'estomac.

Influence de l'adrénaline. — Nous l'avons recherchée en comparant aussi les résultats de l'ingestion et de l'injection sous-cutanée (1 milligr. de chlorhydrate d'adrénaline chez l'homme, et 1/4 de milligr. chez le chien).

En ingestion

Minu- tes	M. N...		M. M...		M. T...		Chien	
	Tém	Adrén	Tém	Adrén.	Tém	Adrén.	Tém	Adrén
15	1.684	2.060	976	740				
20					288	680		
30	3.028	988					456	240
40			1.260	368				
45	3.432	2.008			232	1.128		
60	2.584	3.624	1.324	1.052			312	284
90			1.840	640	512	208		
120	668	815						
180	3.224	1.936						

Les modifications apparaissent très variables, sans que l'on puisse conclure, et il en est de même pour la sécrétion chimique. *En injection*

Minu- tes	M. T...		M. F...	
	Tém	Adrén	Tém	Adrén
20	288	204		
30			640	1.764
45	332	92		
60			1.108	1.480
90	512	2.708	802	1.580

L'adrénaline injectée sous les téguments augmente la leucopédèse en même temps que la sécrétion chlorhydrique ($H = 0,6$ au lieu de 0 et $A = 1,1$ au lieu de 0,6, chez M^{me} F.).

Donc les effets de l'adrénaline diffèrent de ceux de l'atropine, puisque l'adrénaline augmente moins fortement la leucopédèse et n'agit qu'en injection sous-cutanée.

On sait que l'administration de l'adrénaline par la bouche est infidèle, car elle s'altère en grande partie dans le suc gastrique, et nos résultats confirment ce phénomène.

Influence de la pilocarpine. — Nous l'avons éprouvée par ingestion, et une seule fois par injection (1 centigramme de nitrate de pilocarpine).

Par ingestion

Minutes	M ^{me} R...		M ^{me} D...		M. B...		M. N...		Chien	
	Tém.	Piloc.	Tém.	Piloc.	Tém.	Piloc.	Tém.	Piloc.	Tém.	Piloc.
15			128	145	712	700	1.684	1.464		
30	636	148	1.140	894	1.196	788	3.028	2.338	456	364
45							3.432	964		
60	592	388	3.512	1.300	928	604	2.584	1.736	312	412
90	776	728	2.890	2.132	1.024	424				
120							668	2.728		
180							3.224	4.012		

Chez l'homme, l'ingestion de pilocarpine abaisse la leucopédèse gastrique, et augmente la valeur du chimisme gastrique, ($H=1,7$ au lieu de 0,6 et $A=2,3$, au lieu de 1,1, au bout de 90 minutes). Ainsi, la pilocarpine réalise une dissociation de sens contraire à celle de l'atropine;

mais les effets positifs de l'atropine sur la leucopédèse sont bien plus intenses que les effets négatifs de la pilocarpine.

Par injection

nous avons trouvé les résultats suivants chez un malade tabétique sujet à des crises gastriques :

Minutès	Témoin	+ injection de pilocarpine
15	1.021	276
30	2.604	64
60	1.996	680
90	1.848	272

Dans ce cas, la pilocarpine a diminué considérablement la leucopédèse gastrique; l'action de la drogue sur le sympathique s'était extériorisée au bout d'une demi-heure par une poussée sudorale.

Nous avons vu que *Heidenhain* a décrit, au contraire, un afflux de leucocytes dans l'intestin, en injectant au chien de la pilocarpine, puis ces expériences ont été confirmées par *Simon*. Nous notons cette opposition, et nous aurons ultérieurement l'occasion d'insister sur d'autres différences essentielles entre la leucopédèse de l'estomac et celle de l'intestin.

Au point de vue de la sécrétion de la muqueuse gastrique, *Tsitovich* (1902) a conclu de ses expériences sur 3 chiens œsophagotomisés que la pilocarpine, injectée à haute dose, augmente la sécrétion de suc gastrique recueilli par fistule; mais pour cet auteur, les applications thérapeutiques sont restreintes chez l'homme à cause du danger des fortes doses.

L. Launoy, en 1904, a constaté que de petites doses, en injections sous-cutanées ou intraveineuses chez le chien, suffisent à augmenter la sécrétion de suc gastrique, acide et fortement protéolytique; la section préalable, des pneumogastriques supprime le phénomène.

Lemaire et Dorlencourt ont publié, en 1922, une étude histologique des glandes gastriques, lésées par l'intoxication expérimentale à la pilocarpine. Chez le lapin trois ordres de dégénérescence apparaissent dans la muqueuse.

1° Dégénérescence grasseuse des cellules bordantes,

2° Plasmolyse des cellules principales succédant à de l'hyperplasie.

3° Fonte progressive de l'épithélium de revêtement.

Influence de l'ésérine. — Nous avons eu recours à l'ingestion de $\frac{1}{2}$ et 1 milligramme de *salicylate d'ésérine* chez trois malades, et une fois expérimentalement chez le chien ($\frac{1}{4}$ de milligramme).

Minu- tes	M ^{me} M...		M. O...		M ^{lle} S...		Chien	
	Tém.	+ Esé.	Tém.	+ Esé.	Tém.	+ Esé.	Tém.	+ Esé.
15			376	236	296	132		
30	1.020	480	580	368	725	600	456	532
60	1.448	1.448	1.076	716	2.920	1.492	312	912
90	1.580	480	772	360	1.576	1.580		

Chez les trois malades (réflexe oculo-cardiaque mesuré avant les épreuves : positif), l'ingestion d'ésérine, sous la forme de son sel le plus actif, a déterminé un *abaissement de la leucopédèse gastrique, et une augmentation de l'acidité* (H=3,4 au lieu de 2,4, A=3,8 au lieu de 2,9, au bout de 90 minutes). Par cette dissociation,

l'ésérine agit exactement comme la pilocarpine, et comme l'antagoniste de l'atropine.

Résumé de nos recherches sur les quatre substances modificatrices du tonus vago-sympathique :

Vis-à-vis de la *leucopédèse* gastrique, deux substances ont un pouvoir d'accroissement, l'adrénaline et principalement l'atropine; le second groupe, ésérine, pilocarpine, abaisse l'afflux leucocytaire.

La *sécrétion chlorhydrique* est diminuée par l'atropine; elle est accrue par l'adrénaline, la pilocarpine et l'ésérine.

L'*antagonisme* de ces drogues, qui a permis depuis les travaux d'*Eppinger* et *Hess* une distinction parfois artificielle des troubles vagotoniques et sympathicotoniques, se vérifie dans le cas particulier de la *leucopédèse*, mais se trouve en défaut pour la *sécrétion chimique*.

D'ailleurs les contradictions abondent dans les travaux publiés à ce sujet.

Schiff (1900) a observé les mêmes effets de l'atropine et de la pilocarpine sur la sécrétion gastrique : la teneur en pepsine ne serait pas altérée, mais les deux drogues diminueraient l'acidité totale et l'HCl libre.

Cerf, dans sa thèse (1919), relate l'inconstance des effets hyposécrétoires de l'atropine en injections sous-cutanées.

Arloing, *Cade* et *Bocca* (1922) ont expérimenté chez un chien porteur d'une fistule gastrique. L'atropine, par voie buccale ou sous-cutanée, ne diminue l'HCl libre qu'à

de fortes doses, voisines de la toxicité. La pilocarpine donne des résultats variables.

I Bennett (1923) a publié des constatations semblables aux nôtres, à propos du chimisme : l'atropine surtout après ingestion, diminue notablement la sécrétion acide, alors que la pilocarpine l'augmente. L'adrénaline, soit ingérée, soit injectée, n'a pas donné d'effets constants.

Lœper et Verpy (1917) ont observé l'augmentation de l'acidité gastrique et surtout de l'HCl libre, après injections intramusculaires d'adrénaline.

Lockwood et Chamberlin (1922) admettent que l'atropine en ingestion n'abaisse pas sensiblement la sécrétion gastrique, tandis que par voie hypodermique elle détermine une baisse importante et durable de l'acidité.

Hernando (1923) a constaté une augmentation de l'acidité gastrique lorsque l'adrénaline est donnée par la bouche, et une diminution en cas d'injection intramusculaire. Après avoir administré l'atropine chez l'homme par voie gastrique, injections sous-cutanées et intraveineuses, cet auteur conclut au maximum d'action lorsque le médicament a été ingéré. Il explique ce fait par une hypothèse ingénieuse : « Les effets d'inhibition de l'atropine sur la sécrétion de suc gastrique doivent être considérés comme une conséquence de son action paralysante sur les terminaisons glandulaires du nerf vague, action comparable à celle que l'alcaloïde exerce sur les terminaisons motrices ». Enfin, il rattache à la question de dose la variabilité de certains résultats : on connaît, en effet, l'action

« amphotrope » de la pilocarpine, de l'atropine, de l'adrénaline et de l'ésérine, même en restant dans les limites de leurs doses thérapeutiques.

Danielopolu et Carniol ont bien mis en valeur ces *actions amphotropes* sur l'estomac (1923).

En étudiant la motilité gastrique, ils ont obtenu avec chacune des trois substances (atropine, adrénaline, éscérine) des effets inverses, d'excitation et d'inhibition suivant les doses. Ils concluent que les substances modifiant le tonus du système végétatif sont amphotropes, et que leur action est périphérique, sous la dépendance d'un *facteur local, variable pour chaque organe*.

A la suite de nos recherches, nous souscrivons à cette opinion et nous ajoutons qu'il existe plusieurs facteurs locaux dans un même organe, variables suivant la fonction mise en jeu.

Le nerf pneumogastrique nous apparaît, en définitive, comme *l'inhibiteur de la leucopédèse*, de même qu'il est le nerf sécréteur pour l'estomac : la vagotomie et l'épreuve de l'atropine concordent à ce sujet.

L'antagonisme des tests pharmacodynamiques, assez souvent en défaut par ailleurs, s'applique à nos résultats sur la leucopédèse. Dans la « balance physiologique » du système organo-végétatif, l'inhibition appartient donc au pneumogastrique, et l'excitation de l'afflux leucocytaire au sympathique.

CHAPITRE III

Les fonctions des leucocytes dans l'estomac

§ 1. — *Rôle digestif.*

A. ACTION SUR LES ALBUMINOÏDES. — Nous avons d'abord pratiqué des digestions artificielles d'ovalbumine coagulée en tubes de Mett; et après 15 heures d'étuve à 37°, pendant lesquelles les amas de leucocytes gastriques, soigneusement lavés, étaient restés en contact avec l'ovalbumine, nous avons apprécié en millimètres l'importance de la digestion d'albumine.

Nous avons utilisé des leucocytes extraits précocement de l'estomac, chez *des sujets hypochlorhydriques* de façon à ce que les corpuscules protoplasmiques, à peu près intacts, gardent inclus le maximum de ferments.

En faisant agir isolément, puis en combinons diverses, les leucocytes de l'estomac, et en pratiquant des essais-témoins nous avons obtenu les résultats groupés dans le tableau suivant :

L'activité protéolytique des leucocytes de l'estomac est donc *augmentée considérablement par l'HCl*, et davantage encore par le *complexe chlorhydro-peptique*.

L'activation leucocytaire ne peut s'attribuer au Cl, car les effets de CaCl^2 sont nuls comme ceux du NaCl,

Noms	Leuc. seuls	Leuc. + pep.	Leuc. + HCl	Leuc. + p. + HCl	Leuc. + ac. lact.	Leuc. + ac. acét.	Peps.	P. + HCl	HCl
M. J...	0,75	1,50	3	6	0,75	1,20	0,90	6,	0,30
M ^{me} M	0,90			18		6	1,05	8,	0,30
M. W	0,40		3,25		0,80	0,60			0,20
M. L.	0,30	0,70	5	6	1,50			3,	0,10
M ^{me} P.	0,30	0,30	4,50	6	0,50			1,	0,10
M. G.	0,30		2,50	4,50	0,70			0,50	0,10
M. P.	0,20	0,20	1,50	3	0,60	0,40			0,10
M. V.	0,50		1,25	4					
M ^{lle} S.	0,20	0,30	1,70	2	0,50			1,30	0,10

ce qui élimine également l'hypothèse d'une activation par le calcium (comme c'est le cas dans la coagulation du sang). Ainsi que le faisaient prévoir les examens ci-dessus, c'est bien l'HCl, acide fort, qui active physiologiquement la protéolyse des leucocytes. Mais il convient de souligner l'importance qu'est susceptible d'acquérir en pathologie un acide de fermentation, remplissant un rôle atténué, mais analogue: les *acides lactique et acétique activent* aussi le pouvoir de digestion des leucocytes sur les albuminoïdes, mais à un degré moindre que l'HCl. C'est ainsi que s'explique la *suppléance digestive*, paradoxale de prime-abord, dans les *estomacs cancéreux* dont la sécrétion chlorhydro-peptique est manifestement déficiente. Nous avons insisté sur ces faits avec notre maître *Lœper* dans un article du *Progrès médical* : « Le fonctionnement de la muqueuse gastrique dans le cancer de l'estomac ».

Dans l'ensemble de ses propriétés le *ferment élaboré par les leucocytes dans l'estomac se rapproche beaucoup de la propepsine glandulaire*.

Les mêmes conclusions se dégagent d'une autre série d'expériences *in vitro*, avec les tubes de *Mett*. Nous y

études comparativement le pouvoir digestif des liquides tels qu'ils ont été extraits de l'estomac; et après une filtration ordinaire qui retient tous les leucocytes.

Nous diluons le liquide à éprouver dans dix fois son volume d'eau distillée, ou d'HCl à 2/1.000, soit encore d'acide lactique ou d'acide acétique à 2/1.000 et nous laissons 3 heures à l'étuve (37°).

Noms	Liq. total + HCl	Liq. filtré + HCl	Liq. total	Liq. filtré	Liq. total + acide acét.	Liq. total + acide acét.	HCl seul
M. M... (anachlorhydrie). d°	11,25	3,75					0,75
d°	9	6					0,60
	15	6	0,90				0,60
M. P... (chimisme nor.).	15	7	3				0,60
M. J... (anachlorhydrie).	7,50	5	1,50		1,50	3	0,60
M ^{me} M... (hyperchlorhy.).	18	9	3		3,75	8,25	0,60
M. W... (hyperchlorhy.).	7		3,70	2,70			0,60
M. L... (chimisme nor.).			1	0,50			

Nous avons vu l'argument tiré par *Achalme* de cette méthode de filtration pour démontrer l'origine leucocytaire des ferments du pus.

En ce qui concerne les liquides de digestion gastrique *Norgaard*, en 1920, a étudié également l'influence de la filtration et il a comparé les pouvoirs peptiques des liquides filtrés et non filtrés, avec les tubes de Mett. Dans les expériences de cet auteur, en cas de chlorhydrie élevée les actions protéolytiques restaient à peu près égales; lorsque la chlorhydrie était basse, le liquide total se montrait beaucoup plus actif que le liquide filtré.

Au total, nos résultats sont identiques, mais nous donnons du phénomène une interprétation toute différente. Pour *Norgaard*, l'insuffisance de l'acidité provoque

l'absorption de la pepsine par les particules alimentaires en suspension; le filtre retient donc la majeure partie de la pepsine.

D'après toutes nos observations, les globules blancs sont arrêtés par le filtre : s'ils baignent dans un liquide dénué d'HCl libre, ils ne sont pas attaqués et gardent leurs ferments. Par contre, un liquide riche en HCl libre digère les globules blancs, et ces minuscules « réservoirs de ferments » libèrent leurs protéases, ainsi que nous l'exposerons plus loin. Dans le second cas le filtrat contient deux ferments solubles : la pepsine sécrétée par les glandes, et le ferment peptique né des leucocytes.

Notre interprétation rend également compte de faits observés par *Gallenga* (en 1902) et insuffisamment expliqués. Cet auteur a exploré les fonctions gastriques chez un jeune homme ayant subi une splénectomie : il a observé une insuffisance et un ralentissement dans la digestion des albuminoïdes, malgré un accroissement de la chlorhydrie. Il en déduit l'hypothèse d'une sécrétion interne, pepsinogène, dans la rate. Mais on comprend moins bien pourquoi, dans la suite de l'observation, l'extrait de rate d'agneau administré par la bouche rétablit la digestion des albuminoïdes, au même titre que de la pepsine animale.

Selon nous, l'ingestion de rate d'agneau, particulièrement riche en leucocytes, s'est montrée active dans l'estomac en substituant à la pepsine glandulaire un ferment peptique libéré par l'HCl aux dépens d'une leucolyse.

Gross, en 1911, a pu suivre aussi le pouvoir digestif de l'estomac chez un jeune homme splénectomisé. La sé-

crétion chlorhydrique restait normale; la teneur du suc gastrique en pepsine était abaissée, puis se relevait longtemps après la splénectomie. Selon l'hypothèse de Gross, la cause de ces phénomènes se résumerait aussi dans la sécrétion physiologique d'une substance pepsinogène par la rate.

Il paraît actuellement au moins aussi admissible d'invoquer le rôle de la rate dans la genèse des globules blancs, porteurs de ferments digestifs.

La désintégration de la molécule protéique par les ferments leucocytaires ne dépasse pas le stade peptone, ainsi qu'en témoigne l'expérience suivante. Nous laissons pendant 18 heures à l'étuve à 37° un tube renfermant 20 centimètres cubes d'une solution d'ovalbumine filtrée + 12 gouttes d'une bouillie de leucocytes gastriques, soigneusement isolés et lavés; et un second tube avec le même contenu + 2 gouttes d'HCl. Nous précipitons l'albumine par l'acide acétique et le NaCl, à ébullition; et dans le filtrat nous caractérisons les albumoses par les trois méthodes suivantes : réaction du biuret, formation d'un précipité soluble à chaud, avec NaCl à saturation + $\text{No}^3 \text{H}$. Formation d'un précipité par le ferrocyanure de K à 5 % + acide acétique.

Puis nous débarrassons des albumoses par le sulfate d'ammoniaque à saturation, et en faisant bouillir.

Nous caractérisons les peptones par les deux réactions suivantes : réaction du biuret, formation d'un précipité avec du tannin acétique.

Avec les leucocytes seuls, les produits digérés donnent les réactions des albumoses, mais pas celles des peptones. Les leucocytes activés par HCl poussent plus loin

l'étape digestive : nous trouvons les réactions des albumoses et celles des peptones. Nous n'avons pas caractérisé d'acides aminés. Donc l'HCl multiplie l'activité protéolytique des leucocytes de l'estomac, et pousse très loin la dislocation des albuminoïdes sans aboutir toutefois aux produits de la digestion tryptique.

En définitive, jusqu'à ce que l'on ait découvert des différences de détails, on peut admettre que la *pepsine* provient de deux sources : l'une glandulaire, et l'autre leucocytaire, sans qu'il soit encore possible de délimiter exactement leur importance respective.

B. ACTION SUR LES HYDRATES DE CARBONE. — Amylyse. — Nous avons utilisé aussi des digestions artificielles, suivant la technique déjà exposée ci-dessus.

Nous avons expérimenté le pouvoir amylytique des leucocytes seuls, ou associés diversement à de l'extrait pancréatique, de la bile de bœuf, de la salive, et de l'HCl.

Dans le tableau ci-dessous, nous notons la présence ou l'absence de reflux duodénal, dont témoignent à la fois la couleur verdâtre ou jaunâtre du liquide, et la constatation de la réaction de Cmelin.

Au cours de nos expériences nous avons recherché l'influence possible de CaCl_2 , qui est encore tout à fait négligeable.

Ainsi l'HCl se montre nettement défavorable à l'action amylytique des globules blancs, comme il l'est à l'action de la salive, et aussi du suc pancréatique reflué dans l'estomac. Plus la chlorhydrie s'élève, plus elle gêne cette action diastasique.

La salive n'exerce aucune influence sur la digestion leucocytaire des matières amylacées. Par contre l'extrait

Noms	Leucos	Leucos + HCl	Leucos + Extr. pancr.	Leucos + Extr. pancr. + bile	Leucos + saline	HCl	Extr. pancr.	Salive	Amidon
M. V... (pas de reflux)...	R. faible	R. tr. faible				R. tr. faible			o
M. F... (re- flux)	R. massive	R. tr. faible				R. tr. faible			o
M. C... (re- flux)	R. massive (suc. malt. et glucose)	R. amoind. (suc. malt. et glucose)				R. tr. faible			o
M ^{me} F... (re- flux)	R. massive	R. amoind.	R. massive	R. massive		R. tr. faible	R. tr. faible		o
M ^{lle} G... (pas de reflux)...	R. faible	R. nulle	R. faible	R. faible		R. tr. faible	T. tr. faible		o
M ^{me} F... (lé- ger reflux).	R. moyenne	R. amoind.			R. massive	R. tr. faible		R. massive	o
M ^{lle} R... (re- flux)	R. moyenne	R. nulle			R. massive	R. tr. faible		R. massive	o
M. T... (léger reflux)	R. faible	R. faible pas d'osazo- nes			R. massive (suc. = malt. et glucose)	R. tr. faible		R. massive (suc. = malt. et glucose)	o
M. W... (pas de reflux)...	R. nulle		R. faible			R. tr. faible	R. tr. faible		o
M. L... (pas de reflux)...	R. faible (suc. malt.)	R. nulle				R. tr. faible			o
M ^{me} P... 9 nov. (pas de reflux)...	R. nulle	R. amoind.				R. tr. faible			o
8 déc. (re- flux)	R. massive (suc. gluc.)					R. tr. faible			o

pancréatique et le complexe suc pancréatique + bile activent le proferment leucocytaire. Cette activation apparaît surtout quand on compare les résultats fournis par les globules blancs isolés; suivant qu'ils ont baigné ou non dans les sécrétions bilio-pancréatiques, ils attaquent fortement ou à peine l'empois d'amidon, et les lavages successifs des leucocytes ne peuvent rien changer à cette propriété de digestion *in vitro*.

Deux épreuves pratiquées à un mois d'intervalle chez la même malade indiquent avec une netteté particulière *l'influence des sécrétions bilio-pancréatiques sur ce pouvoir amyolytique.* Au premier examen nous n'observons pas de reflux, et les leucocytes ne digèrent pas l'amidon; mais au second, le reflux duodénal a activé les leucocytes, et ceux-ci transforment l'amidon en glucose.

En outre, les globules blancs du sang n'exercent qu'une digestion faible sur les matières amylacées; après leur transsudation dans la cavité gastrique, ils peuvent exalter leur pouvoir amyolytique seulement en cas de reflux duodénal.

La bile et le suc pancréatique, d'ailleurs, franchissent plus facilement et plus souvent le pylore qu'on ne le croit en général.

D'après nos observations personnelles, le reflux apparaît dans près de la moitié des cas pour l'empois d'amidon, presque toujours après ingestion d'huile, rarement pour le bouillon de viande, et souvent pour de la peptone pour le bouillon de viande, et souvent pour de la peptone pure.

Ainsi que nous l'avons mentionné, c'est Boldyreff qui, le premier a bien étudié ce phénomène de reflux, lorsque

se trouve dans l'estomac, soit une grande quantité d'huile, soit un excès d'acide; ou après un jeûne prolongé.

Les auteurs Anglais ont repris récemment cette étude au moyen de l'analyse fractionnée (que nous avons personnellement adoptée comme technique).

Pour *Lockwood et Chamberlin*, l'huile d'olives attire dans les $3/4$ des cas un reflux de bile.

Quant à *Bolton et Goodhart*, ils estiment que le reflux duodénal, par mouvements antipéristaltiques, se produit constamment au cours de la digestion dans l'estomac, dans des délais variables il est vrai.

Nous n'avons pas noté une telle constance de la régurgitation bilio-pancréatique, mais nous sommes convaincus de la fréquence du phénomène chez l'homme, en raison du caractère *mixte de son alimentation*.

Dans la poche gastrique, adaptée essentiellement à la digestion peptique des albuminoïdes, la sécrétion chlorhydrique s'oppose à l'attaque de l'amidon; mais trois éléments exercent une action antagoniste pour amorcer l'amylolyse. Deux de ces éléments sont constants, la déglutition de salive et la leucopédèse; le troisième est fréquent, c'est le reflux duodénal. La salive tend pour son propre compte à digérer l'amidon, alors que le pouvoir digestif des sécrétions bilio-pancréatiques et celui des leucocytes s'exaltent réciproquement.

La digestion des hydrates de carbone débute donc très souvent dans l'estomac : elle s'y trouve en puissance, ainsi que le professeur *Roger* l'avait démontré pour la salive. Il y a action synergique des leucocytes et du suc pancréatique, comparable à l'action observée par *Roger et Simon* entre la salive et le suc pancréatique.

C. ACTION GLYCOLYTIQUE. — A diverses reprises, nous avons cherché la présence de sucres dans les liquides gastriques, immédiatement après leur extraction, puis 4 ou 5 heures plus tard. Nous avons alors constaté une diminution ou une disparition totale (appréciée par la liqueur de Fehling), et nous avons pu déceler la formation de très légères quantités d'alcool éthylique. Nous avons d'abord pensé à l'action de levures pour expliquer cette glycolyse *in vitro*; puis nous nous sommes demandé si un phénomène d'une telle rapidité ne trouvait pas, au moins en grande partie, son explication dans le ferment glycolytique des leucocytes. En 1912 et 1913 *Levène* et *Meyer* ont décrit une dislocation moléculaire des hexoses sous l'influence des leucocytes sanguins, et ils ont trouvé un taux d'acide lactique nouvellement formé, très inférieur à la quantité de glucose disparue.

Ainsi les leucocytes ont un pouvoir glycolytique, donnant naissance à de l'acide lactique et probablement aussi à de l'alcool.

Dans le cas de sténose cancéreuse du pylore, l'on comprend que les liquides de stase, chargés en leucocytes, se transforment partiellement en acides de fermentation et en produits volatils, irritants pour la muqueuse : ces fermentations proviennent à la fois de la flore bactérienne et des leucocytes.

D. ACTION SAPONIFIANTE. — Dans le tableau qui résume nos essais de saponification *in vitro*, les chiffres correspondent au nombre de gouttes de CO^3NA^2 (en solution aqueuse à 2 %) nécessaires pour neutraliser la quantité d'acides gras dégagés.

Notons aussi que le CaCl^2 s'est montré inactif dans ces

digestions *in vitro*, de même que pour la protéolyse et l'amylolyse.

	1 ^{re} Expér.	2 ^e Expér.	3 ^e Expér.
Leucos du sang	2	1	
Leucos gastriques	14	6	6
Leucos gastrique + extrait pancréatique ..	22	16	17
Leucos gastr. + Extrait pancréat. + bile ..	30	16	18
Leucos gastrique + bile	18	6	
Extrait pancréatique	14	13	12
Bile		1	3
Monobutyryne seule	0	0	0

Dans la digestion des graisses, les leucocytes, et particulièrement les lymphocytes, agissent déjà par leur lipase; et la saponification peut être poussée assez loin, puisque les corps gras ont la propriété de diminuer l'acidité de l'estomac et de retarder l'évacuation pylorique.

Les sécrétions bilio-pancréatiques activent le proferment des leucocytes, et parmi les éléments de reflux duodénal, le suc pancréatique active au maximum la lipase des lymphocytes.

Falloise, en 1906, a recherché l'origine de la lipase gastrique. Elle serait indépendante du reflux du suc pancréatique, car elle persiste chez des animaux dépancrétés; chez le lapin, une macération glycinée de muqueuse gastrique digère les graisses; il s'agit, semble-t-il, d'une gastrolipase.

Ibrahim et Kopec (1909) ont trouvé la gastrolipase dans des estomacs de nouveaux-nés et d'embryons; pour ces auteurs il s'agit probablement d'une sécrétion de la muqueuse.

Personnellement, nous pensons que l'afflux physio-

logique des leucocytes dans l'estomac expliqué, au moins en partie, la présence de gastrolipase.

Notre maître *Læper* nous a fait part d'expériences encore inédites qui confirment cette hypothèse; il est impossible d'isoler un ferment lipasique lorsque les muqueuses gastriques ont été soigneusement détergées, c'est-à-dire privées de leur exsudat leucocytaire et du suc pancréatique qui peut les baigner.

En somme, nous avons montré que les *ferments leucocytaires constituent un notable appoint dans la digestion gastrique des trois catégories d'aliments* mais surtout dans la protéolyse, et nous avons observé qu'ils sont élaborés à l'état de *proferments*, activés par les sécrétions glandulaires, gastrique, biliaire et pancréatique.

E. ESSAIS D'EXTRACTION DE CES FERMENTS LEUCOCYTAIRES. — Nous avons cherché à isoler les ferments produits par la leucopédèse gastrique, et à les faire agir successivement sur de l'ovalbumine, de l'empois d'amidon, et de la monobutyryne.

Nous avons pratiqué l'extraction suivant la *technique de Jochmann et Lockemann*, indiquée ci-dessus. Si les liquides gastriques sont pris en faible quantité, et au hasard (chlorhydrie normale ou exagérée), la centrifugation fournit un amas de leucocytes très altérés; ceux-ci ont laissé diffuser la plus grande partie de leurs ferments, que l'on ne peut extraire du culot qu'en infime quantité. Nous avons ainsi pratiqué six essais infructueux.

Puis nous avons mis à profit certains faits que nous a révélés l'étude de la leucopédèse gastrique. Pour obtenir des liquides chargés au maximum de leucocytes, et au minimum de mucus, aussi peu acides que possible,

nous faisons ingérer un milligramme de *sulfate d'atropine* dans 125 cc³ de *solution sucrée*. Nous retirons la *totalité du liquide de digestion* entre la 20^e et la 30^e minute, et nous l'utilisons à condition qu'il ne contienne pas d'*HCl* libre et que la forme des leucocytes apparaisse à peu près intacte. Après lavages des culots de centrifugation, nous refroidissons pendant 24 heures toute la masse des leucocytes, par l'intermédiaire d'un mélange de glace et de sel : la destruction protoplasmique libère les ferments. Puis nous appliquons la technique habituelle d'extraction.

Ainsi nous avons pu obtenir, dans deux cas, les actions fermentaires suivantes :

1^o Digestion d'ovalbumine légèrement coagulée en tubes de Mett (unité : le millimètre);

	Extrait seul	Extrait + HCl à 2/1000
1 ^{er} essai	0	2
2 ^e essai	0	1,5

2^{bis} Action de l'empois d'amidon :

1^{er} essai : réduction très légère par la liqueur de Fehling;

2^e essai : aucune réduction par la liqueur de Fehling;

3^o Action sur la monobutyryne :

Nulle dans les deux essais.

Au total, l'action des proferments isolés se montre bien inférieure à celle des leucocytes eux-mêmes. Delezenne, en 1902, a éprouvé également des difficultés à isoler des quantités appréciables de la kinase leucocy-

taire. Cet auteur insiste sur la fragilité des globules blancs et la facilité avec laquelle ils abandonnent leurs enzymes dès qu'ils ne sont plus en contact avec les parois vasculaires; en outre, les manipulations assez violentes, telles que la centrifugation et les lavages multiples, augmentent les pertes en ferment, si bien que *de grosses quantités de leucocytes sont nécessaires pour isoler une faible quantité de ferments*.

§ 2. — *Rôle antitoxique.*

De nombreux auteurs ont décrit dans l'estomac un rôle de défense contre les agressions toxiques et microbiennes, grâce à l'acidité et aux propriétés digestives du suc gastrique.

Dzierzgowski et *Sieber-Schoumoff* (1901) ont montré que l'abrine perdait de sa toxicité dans l'estomac (diminuée de 10 à 30 fois).

Le professeur Roger et *Garnier* (1908) observent que le contenu stomacal, évacué par le pylore à la fin de la digestion, est fort peu toxique pour les animaux, contrairement au produit de digestion recueilli par fistule duodénale. D'après ces expériences, la digestion gastrique diminue beaucoup la toxicité d'une viande putréfiée.

D'autre part, nous avons déjà indiqué l'opinion soutenue par notre maître *N. Fiessinger*, dès 1909; dans l'organisme, l'action antitoxique des leucocytes paraît liée à l'action digestive de leurs zymases. *Turro* (1922) estime également que les propriétés antimicrobiennes des leucocytes représentent le corollaire de leur action digestive.

Sans prendre parti sur l'indépendance ou l'identité de ces fonctions leucocytaires, nous nous sommes demandé si les globules blancs ne participaient pas aux fonctions de défense exercées par le suc gastrique. Nous avons donc recherché dans quelle mesure la leucopédèse apporte dans l'estomac un pouvoir de défense contre les *intoxications protéiques*.

Certaines substances albuminoïdes, soit par leur nature, soit par suite de la dislocation insuffisante de leur grosse molécule, déterminent des troubles variables d'intoxication alimentaire. Il convient de distinguer des manifestations protéotoxiques, à début primitif (il s'agit alors uniquement de toxicité) et des troubles conditionnés par une sensibilisation préalable (il s'agit d'anaphylaxie alimentaire).

Lesné et *Dreyfus* ont démontré expérimentalement la réalité de l'*anaphylaxie par les voies digestives* (1911). Elle est due à la transformation incomplète des toxalbumines au contact de la pepsine et des ferments pancréatiques; en effet, lorsque l'injection préparante est faite dans l'estomac ou le grêle, il ne se produit pas d'anaphylaxie, mais celle-ci est déterminée par l'injection déchaînante lorsque l'injection préparante a été portée dans le gros intestin.

Richet fils a récemment publié des cas d'anaphylaxie alimentaires tout à fait typiques.

Nous avons conduit nos recherches en deux étapes.

D'abord nous avons mesuré les modifications de la leucopédèse gastrique sous l'influence de la peptone *Cha-*

potéaut à des doses diverses, et après ingestion de bouillon de poissons (poissons de mer).

Puis, avec les moyens que nous avons trouvés pour augmenter ou diminuer la leucopédèse, nous en avons modifié la valeur dans des sens déterminés; et, chez des sujets prédisposés, nous avons suivi comparativement les manifestations générales d'ordre protéotoxique.

A. ACTION DE LA PEPTONE ET DU BOUILLON DE POISSONS.

— Chez une malade présentant des éruptions d'eczéma, après légères intoxications alimentaires, l'épreuve de la peptone nous a montré une courbe très basse de la leucopédèse gastrique.

M^{me} Ch... (1 gr. 25 de peptone dans 125 cc³ d'eau).

Minutes	Nombre de leucocytes gastr. par. mm ³
15	736
30	688
45	772
60	880
120	370

Nous avons pratiqué chez une autre malade deux explorations gastriques (1 gr. 25 de peptone la première fois, et 0 gr. 25 la seconde).

M^{me} M...

Crises d'asthme alternant avec des poussées d'urticaire; influencées par l'alimentation.

Minutes	Leucocytes : 1 gr. 25 de peptone	Leucocytes : 0 gr. 25 de peptone
15	400	552
30	285	1.156
45	740	1.890
60	758	1.400
120	1.596	3.396
180	1.816	784

La petite dose de peptone produit une leucopédèse suffisante, contrairement à la dose de 1 gr. 25.

Nous avons, chez le même malade, utilisé successivement 1 gr. 25, puis 0 gr. 25 de peptone, puis du bouillon de poissons.

M. H...

Crises d'éréthisme cardio-artériel, et parfois lipothymies après ingestion de poissons.

Minutes	Leucocytes 1 gr. 25 de peptone	Leucocytes 0 gr. 25 de peptone	Leucocytes bouillon de poissons
15	152	476	460
30	360	304	280
45	372	940	404
60	428	768	684
120	628	1.216	764
180	656	512	760

Les trois courbes sont nettement inférieures à la normale; pourtant l'insuffisance de la leucopédèse avec 1 gr. 25 de peptone est partiellement corrigée avec la faible dose de 0 gr. 25.

Un fait particulièrement intéressant doit être noté :

35 minutes après l'ingestion de la dose de 1 gr. 25 de peptone, le malade a ressenti brusquement le malaise qu'il avait l'habitude d'accuser après avoir mangé du poisson : léger étourdissement, battement des tempes. Nous avons constaté l'apparition de tachycardie avec éréthisme cardiaque. Ces troubles n'ont eu lieu qu'au cours de cette épreuve, où la leucopédèse s'est montrée avec les plus faibles valeurs.

Nous avons répété chez une malade les trois épreuves précédentes.

M^{me} Ch...

A présenté des poussées pétéchiales, précédées de vertiges, sous l'influence de charcuterie, de poissons, de moules, ou de fromages forts dans les repas (ces troubles correspondent au *purpura anaphylactoïde* des auteurs allemands). Actuellement la malade se plaint de migraines et d'étourdissements, après ingestion d'œufs durs.

Minutes	Leucocytes 1 gr. 25 peptone	Leucocytes 0 gr. 25 peptone	Leucocytes bouil. de bœuf
15	437	616	200
30	520	856	192
45	820	568	616
60	828	1.228	728
120	160	1.204	624
180	125	1.344	estomac évacué

L'influence de la petite dose de peptone apparaît très nettement chez cette malade : elle élève la leucopédèse.

Nous avons obtenu avec le bouillon de poissons une insuffisance marquée de la leucopédèse, chez une malade

intoxiquée par une ingestion de gâteau à la crème trois mois auparavant.

M^{me} B...

Se plaint de pesanteurs gastriques, et surtout de frissons lorsqu'elle mange des œufs, ou du poisson.

Minutes	Leucocytes par mm ³ après ingest. de 125 cc. de bouillon de poisson
15	320
30	196
45	148
60	164
120	824
180	1.584

Ici, l'afflux des leucocytes n'arrive à une valeur normale qu'à la troisième heure.

Enfin l'épreuve du bouillon de poissons nous a encore montré une forte insuffisance de la leucopédèse, chez une autre malade :

M^{me} L...

Depuis deux mois poussées d'urticaire après ingestion de poisson, d'œufs et de veau.

Minutes	Leucocytes par mm ³ après ingest. de 125 cc. de bouillon de poisson
15	0
30	276
45	536
60	552
120	748
180	916

Ainsi, chez des malades prédisposés aux intoxications

protéiques et à l'anaphylaxie alimentaire, la peptone et le bouillon de poisson donnent lieu à une leucopédèse affaiblie. Cette réaction est fréquente chez de tels sujets, mais elle n'est pas constante : sur les quatre autres malades deux n'ont pas réagi par un abaissement de la leucopédèse, et deux n'ont présenté une insuffisance leucocytaire que pendant la première heure.

L'influence de la dose nous a paru des plus intéressantes. Nous avons indiqué l'effet stimulant des 25 centigrammes de peptone, s'opposant à l'action amoindrisante de la même substance à la dose de 1 gr. 25.

Nous avons recherché si une dose dix fois supérieure agissait notablement sur la leucopédèse.

M. P... (Hypochlorhydrie).

Minutes	Leucocytes 1 gr. 25 de peptone	Leucocytes 12 gr. 50 de peptone
15	980	705
30	445	830
45	770	935
60	635	1.340
120	2.000	1.600
180	2.210	3.875

Il semble que la dose importe peu dans l'action de la leucopédèse, au-dessus de 1 gramme de peptone.

Nos recherches confirment ce que l'on savait sur la désensibilisation au moyen de faibles doses de peptone (administrée habituellement en cachets de 50 centigrammes). Elles ne démontrent pas absolument l'apparition des accidents protéotoxiques par insuffisance de la leucopédèse, mais elles constituent un argument en faveur de cette hypothèse,

B. VARIATIONS PROVOQUÉES DE LA LEUCOPÉDÈSE EN RAPPORT AVEC LES TROUBLES CLINIQUES. — Nous avons observé six malades à ce point de vue.

M. Le... H...

Poussées d'eczéma, depuis quatre ans, à chaque infraction de régime; influence surtout des poissons, des œufs et de la charcuterie.

Minutes	1 ^{re} épreuve 125 cm ³ bouillon de poissons	2 ^e épreuve + Ste d'atrop. (1-milligramme)
15	1.108 leucocytes H=0 — A=0,3	872 leucocytes H=0 — A=0,4
30	.668 leucocytes H=0,1 — A=0,7	2.803 leucocytes H=0,5 — A=1,1
60	984 leucocytes H=0,6 — A=1	2.280 leucocytes H=0 — A=0,5
90	1.496 leucocytes H=0,5 — A=1	1.872 leucocytes H=0 — A=0,2

Donc l'influence de l'atropine sur la muqueuse gastrique a été fort nette : elle a stimulé la leucopédèse et réduit la sécrétion chimique. Notons que l'estomac a contenu un peu d'HCl libre à la 30^e minute.

Au point de vue clinique, la première épreuve a été suivie d'une nouvelle poussée d'eczéma, trois jours plus tard; la seconde épreuve n'a été suivie d'aucune éruption, et le prurit a diminué sans traitement externe.

Nous voyons donc concorder, dans ce cas, un relèvement de la leucopédèse et une protection momentanée contre des troubles cutanés d'origine protéotoxique.

M^{lle} A...

Se plaint d'éruptions d'urticaire lorsqu'elle a mangé du veau, du poisson, des moules ou des huîtres,

Minutes	1 ^{re} épreuve 125 cm ³ bouillon de poisson	2 ^e épreuve + Ste d'atrop. (1 milligramme)
15	424 leucocytes H=0 — A=0,4	380 leucocytes H=0 — A=0,2
30	1.148 leucocytes H=0 — A=0,7	836 leucocytes H=0 — A=0,3
45	664 leucocytes H=0 — A=0,8	2.968 leucocytes H=0 — A=0,3
60	1.340 leucocytes H=0 — A=0,8	2.448 leucocytes H=0 — A=0,3
120	1.544 leucocytes H=0 — A=0,3	876 leucocytes H=0 — A=0,4
180	756 leucocytes H=0 — A=0,3	Estomac évacué

Sous l'influence de l'atropine la leucopédèse s'est notablement accrue entre la 45^e minute et la 2^e heure. Mais, fait assez rare, le pourcentage des polynucléaires est descendu de 70 à 35 %. En outre, la sécrétion chlorhydrique est restée contamment nulle.

La première épreuve a été suivie de courbature, et d'une éruption ortiée aux poignets, le surlendemain. La seconde épreuve a provoqué également, le lendemain, une petite éruption d'urticaire, avec quelques vésicules d'eczéma sur le cou.

Ainsi, chez cette malade, la leucopédèse déterminée par l'atropine n'a pas atténué les manifestations d'intolérance, protéotoxiques.

M^{lle} S...

Séborrhéides. De plus, poussées d'urticaire après ingestion de poissons.

Minutes	1 ^{re} épreuve 125 cm ³ bouillon de poisson	2 ^e épreuve + 0 mmgr. 5 salicylate d'ésérine.
15	296 leucocytes H=0,6 — A=0,9	132 leucocytes H=0,2 — A=0,5
30	725 leucocytes H=0,6 — A=1	600 leucocytes H=0,6 — A=0,9
60	2.920 leucocytes H=1 — A=1,5	1.492 leucocytes H=1,2 — A=1,7
90	1.576 leucocytes H=1,3 — A=1,7	1.580 leucocytes H=2 — A=2,7

L'ésérine a donc abaissé la courbe de la leucopédèse, et augmenté un peu l'acidité.

Or, la première épreuve n'a été suivie d'aucun trouble clinique, tandis que quatre jours après la seconde épreuve toute la surface du corps s'est couverte de placards d'urticaire. La malade avait mangé deux œufs durs, la veille de son éruption; et nous nous sommes assuré par la suite qu'elle ne présentait pas d'intolérance habituelle aux œufs.

La seconde épreuve semble donc avoir déterminé de l'anaphylaxie alimentaire.

M. O...

Se plaint, depuis quatre ans, de céphalée et de courbature post-prandiales. Réflexe oculo-cardiaque : 84-86.

Minutes	1 ^{re} épreuve 125 cm ³ bouillon de morue	2 ^e épreuve + Omml 15 salicylate d'ésérine
15	376 leucocytes H=0,9 — A=1,3	236 leucocytes H=0,9 — A=1,3
30	580 leucocytes H=1,3 — A=1,7	368 leucocytes H=2,3 — A=2,7
60	1.076 leucocytes H=2,4 — A=3	716 leucocytes H=3,4 — A=3,7
90	772 leucocytes H=2,4 — A=2,9	360 leucocytes H=3,4 — A=3,8

L'ésérine a diminué une leucopédèse gastrique déjà assez basse, et elle a accru l'hyperchlorhydrie.

Alors que la première épreuve n'a été suivie que de la céphalée habituelle, la seconde a déterminé une accoutation des maux de tête, avec une courbature intense.

En confrontant les résultats obtenus chez ces quatre malades nous voyons que deux fois l'abaissement de leucopédèse dû à l'ésérine a concordé avec l'apparition de troubles protéotoxiques; et que la leucopédèse élevée par l'atropine s'est trouvée une fois sur deux en rapport avec la cessation des phénomènes d'intolérance.

On peut objecter à ces recherches que par l'appoint d'atropine ou d'ésérine nous déterminons une rupture dans l'équilibre vago-sympathique, avec mise en jeu de nombreux phénomènes fonctionnels dans tout l'organisme. La multiplicité de ceux-ci pourrait donc déborder l'importance de la leucopédèse, et la variation des leucocytes dans l'estomac apparaîtrait comme un témoin accessoire de sensibilité ou de défense vis-à-vis des intoxications alimentaires.

C'est ainsi que *Garrelon*, *Santenaise* et *Tinel* considèrent que l'équilibre vago-sympathique conditionne la sensibilité de l'organisme à toutes les actions toxiques, anaphylactiques et anaphylactoïdes, quelles qu'elles soient, qui portent sur le système nerveux. Pour répondre à cette objection logique, nous avons élevé la valeur de la leucopédèse, sans rien modifier au tonus organo-végétatif, par simple *adjonction de sucre*.

M^{me} D.

Erythème polymorphe, avec prédominance d'éléments urticariens; prurit.

Minutes	1 ^{re} épreuve 125 cm ³ bouillon de poisson	2 ^e épreuve + 10 gr. de sucre
15	584 leucocytes H=0 — A=0,3	540 leucocytes H=0 — A=0,3
30	1.936 leucocytes H=0,8 — A=1,3	3.428 leucocytes H=0,5 — A=1,1
60	972 leucocytes H=0,3 — A=0,9	608 leucocytes H=0,8 — A=1,3
90	1.728 leucocytes H=0,4 — A=1	1.724 leucocytes H=0,2 — A=0,7

L'élévation de la leucopédèse a été passagère seulement aux environs de la première demi-heure.

Le lendemain et le surlendemain de la première épreuve, une nouvelle éruption est apparue.

Au contraire, la seconde épreuve a été suivie d'un effacement partiel de l'érythème, et de la sédation du prurit.

M^{lle} V...

Malade prédisposée à l'urticaire depuis l'enfance.

Depuis plusieurs mois, la malade accuse très nettement l'alternance de troubles bien différents : par périodes, elle souffre de brûlures gastriques, et l'urticaire disparaît, puis succèdent des phases où l'urticaire reparaît à peu près quotidiennement, et où cessent complètement les douleurs gastriques.

Les éruptions ortiées deviennent intenses, lorsque la malade mange du poisson, de la charcuterie, du porc, du lapin, des œufs ou des fraises.

Lorsque la malade vient consulter, une poussée d'urticaire est à son déclin, et nous constatons de l'eczéma sur le visage.

Minutes	1 ^{re} épreuve 125 cm ³ bouillon de poisson	2 ^e épreuve + 10 gr. de sucre
15	364 leucocytes H=0 — A=0,5	3.992 leucocytes H=0 — A=0,4
30	372 leucocytes H=0 — A=0,6	832 leucocytes A=0 — A=0,7
60	2.684 leucocytes H=0 — A=0,8	3.548 leucocytes H=0,9 — A=1,7
90	1.268 leucocytes H=0 — A=0,8	3.224 leucocytes H=1 — A=1,7

L'addition de sucre a exalté l'afflux leucocytaire; et de l'HCl libre a fait son apparition à partir de la première heure.

Or la première épreuve a été suivie, au bout de 24 heures, d'œdème palpébral et d'une éruption ortiée sur la poitrine; par contre la malade est fortement soulagée après la seconde épreuve; en trois jours le prurit disparaît, l'urticaire s'efface, et l'eczéma s'atténue au point que la malade peut sortir dans la rue sans voilette.

Nos recherches nous ont donc montré que la *leucopédèse gastrique agit directement dans la défense antitoxique*. Mais, conformément aux données classiques, nous reconnaissons la nécessité d'un autre élément de défense : la *sécrétion chlorhydrique*, et particulièrement l'HCl libre. Chez la malade, dont nous venons de relater l'observation, *l'alternance de l'urticaire et des brûlures gastriques* est particulièrement démonstrative. Nous allons indiquer ci-dessous le mécanisme de la libération des ferments leucocytaires dans l'estomac : par attaque acide. C'est pourquoi nous estimons nécessaires à la lutte antitoxique : la leucopédèse d'une part, et la présence d'un minimum d'HCl., de l'autre, Sans acidité

ambiante les leucocytes gastriques gardent leurs ferments, et s'opposent imparfaitement à l'agression d'aliments toxiques. Nous expliquons par l'anachlorhydrie l'insuccès de l'épreuve à l'atropine chez M^{lle} A...

Il est de fait que nous avons trouvé de l'HCl libre chez nos autres malades, alors que les troubles cliniques variaient en rapport avec la leucopédèse.

En somme, *dans le rôle joué par l'estomac vis-à-vis des intoxications alimentaires, l'on doit faire la part à une insuffisance chlorhydrique.*

Ce pouvoir antitoxique oppose une première barrière à l'agression de nombreuses substances ingérées; en effet, avant de s'absorber par la muqueuse intestinale, et avant de filtrer à travers le foie, les poisons alimentaires séjournent plusieurs heures dans la cavité de l'estomac, où se renouvellent des quantités considérables de leucocytes.

CHAPITRE IV

Le mécanisme des fonctions leucocytaires dans l'estomac

Dans tout le cours de nos travaux, nous nous sommes attachés à élucider le mécanisme histologique des fonctions exercées par l'afflux des leucocytes : sécrétion fermentaire, ou phagocytose.

En d'autres termes, *l'action des leucocytes est-elle extra ou intra-cellulaire?*

L'action extra-cellulaire nous paraît de beaucoup la plus importante.

Tous nos examens, sur lames et à la cellule de Naegotte, nous ont révélé une altération du protoplasme, allant souvent jusqu'à la « fonte » complète. D'autre part, nos tentatives de phagocytose sont demeurées négatives ou peu probantes, sauf pour l'huile, dont les fines particules sont aisément phagocytées par les leucocytes.

Enfin une série d'expériences chez le chien, nous a permis de saisir sur des coupes les phases successives de la filtration leucocytaire dans la muqueuse gastrique, la fonte de l'élément et le passage des noyaux dans le grêle où ils sont à leur tour digérés.

§ 1. — *Essais de phagocytose.*

Nous avons observé que le protoplasme leucocytaire s'altère entre la 30^e et la 60^e minute, d'autant plus profondément et d'autant plus vite que la chlorhydrie du liquide est plus élevée.

Néanmoins nous nous sommes demandé si les globules blancs de l'estomac conservent dans une certaine mesure leurs propriétés de phagocytose.

Nous avons recherché si les leucocytes ne renferment pas des inclusions colorables par la gomme iodée, au cours de la digestion de l'*amidon*, mais nous n'avons vu aucune enclavé nettement colorée en bleu ou en brun.

Par contre, les leucocytes recueillis après ingestion d'*huile* se montrent bourrés de granules colorés en noir par l'acide osmique, et en rouge par le Soudan : nous avons observé ces inclusions dans les leucocytes des deux couches consistantes, préalablement décrites.

Quand on fait ingérer du *charbon*, le nombre des leucocytes chargés de grains charbonneux est encore peu considérable.

Chez l'animal, nous nous sommes adressé aux *spores de Muguet*, en nous inspirant de la technique exposée par notre maître *Foix* dans sa thèse. A trois reprises, nous avons fait ingérer à des chiens 20 cc³ d'une émulsion de ces spores (en culture de 4 jours), mêlée à 105 cc³ de bouillon peptoné.

Dans la première expérience nous avons prélevé le liquide gastrique, au bout d'une demi-heure; le protoplasme des leucocytes était déformé, et avait même disparu pour beaucoup d'entre eux; presque toutes les

spores de muguet restaient libres, en dehors des globules altérés; et nous n'avons vu que de très rares figures de phagocytose, dans la proportion de 1 %.

Dans la 2^e expérience, nous avons pratiqué l'extraction au bout d'une heure et demie. Les leucocytes, à protoplasme très altéré, avaient englobé les spores de muguet dans la proportion insignifiante de 2 %.

Enfin, après extraction au bout de 2 heures et demie, tous les leucocytes étaient dépouillés de leur protoplasme, et nous n'avons observé aucune figure de phagocytose.

Nous en concluons que *les leucocytes du sang, arrivant dans le milieu acide de l'estomac, y trouvent des conditions défavorables à leur vitalité, et ne peuvent exercer leur fonction de phagocytose que d'une façon très passagère et imparfaite, notable seulement pour les graisses lorsque le reflux duodénal parvient à neutraliser l'acidité normale de l'estomac.*

§ 2. — *La leucolyse physiologique.*

Le suc gastrique digère en effet assez vite les leucocytes qui ont traversé la muqueuse. A cet égard, le seul aspect des éléments est déjà caractéristique; avec une sécrétion chlorhydrique normale, au bout d'une demi-heure, le protoplasme a perdu de sa consistance; il est devenu à peu près transparent, et se creuse d'une ou deux lacunes qui font tache dans l'apparence finement granuleuse; le noyau se dessine déjà avec sa forme, uni ou plurilobé,

Puis *le protoplasme se gonfle; augmente de volume, et s'éclaircit; l'aspect cellulaire a perdu son homogé-*

néité. On voit une *lacune transparente* occupant environ une moitié du protoplasme. Dans la plupart des cas le contour cellulaire reste continu, mais nous avons vu parfois une gouttelette faire hernie par un mince pertuis du contour, presque toujours visible sous forme d'un halo très fin.

Aux examens suivants, la lyse protoplasmique s'accuse de plus en plus, et les *noyaux arrivent à paraître complètement dénudés*, dépouillés de tout leur protoplasme.

Lorsque nous analysons les caractères d'un liquide de digestion gastrique, nous pouvons prévoir, d'après la forme intacte ou altérée des leucocytes, l'absence ou la présence d'*HCl libre*, avant de titrer chimiquement les diverses acidités.

Dans l'ensemble, la destruction des leucocytes gastriques est conditionnée par l'intensité de la chlorhydrie; mais on peut observer un retard de la leucolyse pour des globules blancs agglutinés en petits groupes au milieu de traînées de *mucus*. La sécrétion muqueuse protège donc partiellement et inégalement les leucocytes transsudés dans le suc gastrique. Mais dans des liquides exempts de mucus, tous les leucocytes n'apparaissent pas identiquement altérés au même examen; des globules à protoplasme encore peu touché voisinent avec d'autres où l'on ne reconnaît plus que le noyau. Ces différences dans l'état des leucocytes, de même que les petites irrégularités des courbes de la leucopédèse (voir les graphiques précédents), indiquent bien le *mode de passage des globules blancs dans l'estomac, par apports répétés*, qui se totalisent dans la cavité gastrique. Mais on doit tenir compte aussi du rôle évacuateur du

pylore qui agit en sens inverse, par une soustraction intermittente des globules digérés.

§ 3. — *Leucolyses artificielles.*

La morphologie leucocytaire suffit à déceler la destruction progressive du cytoplasme dans l'estomac, mais nous avons voulu confirmer le phénomène *en faisant digérer les leucocytes sanguins d'un sujet sain par différents sucs gastriques, soigneusement filtrés.*

Nous avons eu recours d'une part à des liquides extraits de façon précoce, où l'examen chimique donnait $H = 0$, et d'autre part à des liquides hyperacides avec $H > 1$. Dans les premiers liquides les globules blancs restent à peu près intacts, réfringents, avec l'aspect qu'on leur trouve à l'hématimètre dans les numérations habituelles; dans les liquides hyperchlorhydriques, au contraire le séjour d'une demi-heure à l'étuve (37°) suffit à dépouiller presque entièrement les leucocytes de leur protoplasme.

Dans le même but de démonstration, nous avons pratiqué des *digestions purement artificielles de leucocytes sanguins*. Avec de l' HCl à $2/1.000$, le protoplasme est attaqué au bout d'une demi-heure, et fortement altéré au bout d'une heure. Le groupe $HCl + pepsine$ fait disparaître le cytoplasme au bout d'une demi-heure. *L'acide acétique et l'acide lactique* à $2/1.000$ déforment et réduisent le protoplasme au bout d'une heure seulement.

Ainsi le complexe chlorhydro-peptique agit de la façon la plus rapide et la plus intense; mais l' HCl , et

même les acides de fermentation suffisent à attaquer les globules blancs de l'estomac.

Notre maître *Lœper* a montré que l'activité du suc gastrique peut se mesurer par une méthode d'hémolyse. Nous voyons à présent que la sécrétion stomacale est à la fois leucolytique et hémolytique. Mais l'hémolyse ne se manifeste que dans les cas pathologiques, tandis que la leucolyse est un processus physiologique; signalée par *Lœper* et *Binet* dans les gastriques hypergénétiques, elle apparaît maintenant comme un mécanisme essentiel dans les fonctions des leucocytes gastriques.

Les aspects successifs de cette lyse physiologique l'assimilent à une dissolution, une désagrégation progressive du protoplasme; il n'y a pas d'éclatement des globules blancs.

Alice C. Evans a étudié, en 1922, la toxicité des acides pour les leucocytes sanguins, et ses résultats sont conformes aux nôtres : une réaction acide du milieu (par HCl, ou acides citrique, lactique, acétique, butyrique) empêche la phagocytose. Au total, nous avons toutes raisons de conclure à l'action extraleucocytaire des ferments dans l'estomac.

Nos résultats apportent une confirmation de plus à la vue d'ensemble présentée par notre maître *N. Fiesinger*, à propos de l'action extraleucocytaire des ferments dans le pus : « En mourant les leucocytes laissent échapper une partie de leur ferment protéolytique; et si le leucocyte est mort, son action n'est pas terminée, puisqu'il laisse une force qui va entrer en action ». Il s'agit là d'une conception extrêmement intéressante, par sa portée en biologie et en philosophie; en effet, en

admettant la libération de ferments actifs par mort des éléments générateurs, l'on touche au problème des limites exactes de la vie.

§ 4. — *Analyse des propriétés leucocytaires.*

Notre maître, le professeur Achard, a montré que l'on doit distinguer, parmi les propriétés des globules blancs, la vitalité, la résistance et l'activité; avec *Feuillie*, il range la résistance dans les propriétés statiques et l'activité dans les propriétés dynamiques; avec *Louis Ramond* il étudie la vitalité à l'aide du rouge neutre; et avec *Foix*, il mesure l'activité par la phagocytose de spores de muguet.

A la lumière de cette analyse, nous pouvons préciser les différents ordres d'altérations que subissent les leucocytes dans l'estomac.

Nous avons montré que l'activité phagocytaire devient rapidement insignifiante, sauf lorsque la sécrétion chlorhydrique fait défaut.

Dans l'altération de la résistance, la toxicité des acides gastriques est manifeste : il s'agit de *toxolyse*, décrite en 1904 par nos maîtres, le professeur Achard et Læper. Quant à la *tonolyse*, ou influence de la concentration moléculaire, elle entre en jeu, ainsi que le prouvent les examens à la cellule de Nageotte quand on dilue le liquide gastrique avec de l'eau distillée; mais nous n'en avons pas mesuré expérimentalement les modalités, comme pour la *toxolyse*.

Enfin, nous avons utilisé le rouge neutre pour établir le pourcentage des leucocytes morts et vivants, à des stades progressifs de la digestion.

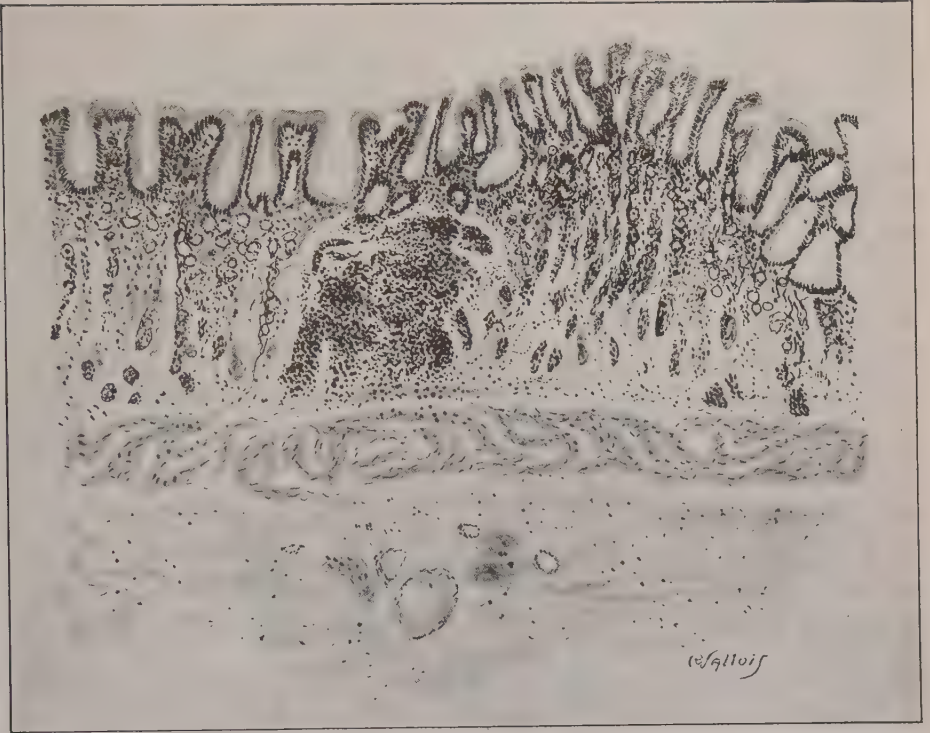


FIGURE 3. — *Un amas lymphoïde représentant un point lymphatique*
(dénomination de Renaut et de Garel).

Muqueuse gastrique de chien en digestion (antre prépylorique). Faible grossissement.

Huit examens nous ont montré que la proportion des leucocytes morts devient vite considérable dans l'estomac, dès qu'apparaît l'acidité.

À la 15^e minute même si $H = 0$ et $A = 0,3$, nous avons trouvé seulement de 25 à 40 % de leucocytes vivants, dans 7 cas sur 8; lorsque $H = 0,2$ le pourcentage tombe à 5 et à 3 %, puis à 0.

Pourtant chez un malade, nous avons observé une vitalité particulière des leucocytes gastriques, dans le cycle d'une digestion prolongée; à quelques jours d'intervalle, nous avons recommencé l'examen mais la vitalité s'était amoindrie.

M. M...

Minutes	1 ^{re} épreuve	2 ^e épreuve
15	$H=0$ — $A=0,2-88$ % leuc. viv.	$H=0$ — $A=0,2-28$ % leuc. viv.
30	$H=0$ — $A=0,3-85$ % — —	$H=0$ — $A=0,4-20$ % — —
60	$H=0$ — $A=0,5-78$ % — —	$H=0,3$ — $A=0,9-2$ % — —
90	$H=0$ — $A=0,7-70$ % — —	$H=0$ — $A=0,6-14$ % — —
120	$H=0$ — $A=0,5-67$ % — —	$H=0$ — $A=0,3-20$ % — —
180	$H=0,5$ — $A=1,4$ — aucun	$H=0$ — $A=0,3-19$ % — —

Ainsi, chacune des trois propriétés des globules blancs se trouve rapidement et profondément altérée par la sécrétion chlorhydrique de l'estomac.

§ 4. — La traversée de la muqueuse par les leucocytes.

Nous avons examiné histologiquement plusieurs estomacs de chiens, les uns à jeun, et les autres en pleine digestion. Les follicules, les « points lymphatiques » de Garel, sont assez nombreux dans la plupart des cas.

Nous n'avons observé que *de rares leucocytes*, essayés dans les espaces interglandulaires, sur les *estomacs de chiens à jeun*.

Au contraire, *les muqueuses en digestion sont bourrées de leucocytes*, pour la plupart polynucléaires. On peut saisir leur rayonnement autour de quelques capillaires, surtout au voisinage immédiat de la *muscularis mucose*, ainsi que l'avait remarqué *Hofmeister*.

Ils se groupent en longues traînées dans les espaces conjonctifs, et ils se trouvent si resserrés dans ces défilés interglandulaires que certains d'entre eux parviennent à s'insinuer dans la lumière des glandes au niveau du collet. Ainsi la sécrétion glandulaire entraîne quelques globules blancs, mais la quasi-totalité de ceux-ci progresse le long des espaces conjonctifs.

Enfin c'est *par écartement* des cellules cylindro-coniques de la muqueuse, et aussi par de *légères effractions*, que se produit le passage des leucocytes dans la cavité gastrique.

L'intensité de la leucopédèse paraît sensiblement égale au niveau de l'autre prépylorique et du fond de l'estomac, au cours de digestions normales.

Mais sur des *chiens préalablement atropinisés*, l'exagération de la leucopédèse nous a permis de constater une infiltration leucocytaire de la muqueuse *plus accusée dans l'antrum pylorique* que dans la région fundique.

Nous avons cherché la possibilité d'un reflux des leucocytes à travers la muqueuse. Dans une première série d'expériences, nous avons coloré les coupes à l'acide osmique, après ingestion d'huile.

Nous avons aperçu dans la muqueuse de très rares leu-

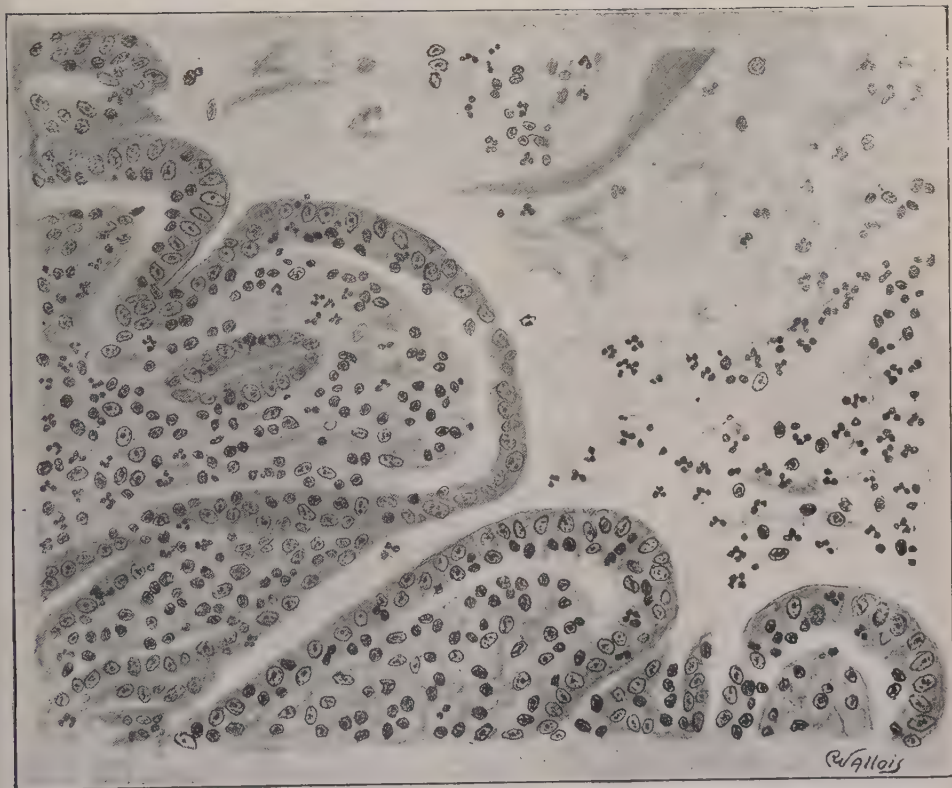


FIGURE 4. — *Leucopédèse gastrique*. Vue au fort grossissement

Le phénomène de migration apparaît nettement, dans ses trois étapes.

1° Sous l'épithélium de revêtement, et entre les glandes : nombreux leucocytes, parmi lesquels on reconnaît des polynucléaires.

2° Passage des leucocytes à travers la barrière épithéliale.

3° Amas de leucocytes agglomérés par du mucus, dans la cavité gastrique ; prédominance de polynucléaires.

cocytes chargés de grains noirâtres, et nous supposons qu'une infime quantité d'huile a été absorbée, puis phagocytée par des globules blancs encore inclus dans la paroi gastrique.

Nous avons examiné également des estomacs de chiens, après ingestion de spores de muguet; il n'y avait aucune figure de phagocytose. *L'évolution des leucocytes dans l'estomac se fait donc uniquement vers la cavité de l'organe.*

CHAPITRE V

Valeurs pathologiques de la leucopédèse **Applications thérapeutiques**

§ 1. — *L'étude de la leucopédèse peut-elle servir au diagnostic des gastropathies?*

Nous avons mesuré en séries l'importance de la leucopédèse gastrique dans de nombreuses affections organiques de l'estomac, où nous avons porté le diagnostic de gastrites hyperpeptiques, de gastriques hypopeptique, de ptoses, de troubles dyspeptiques par lithiase biliaire. En confrontant tous ces examens, nous trouvons les plus grandes variations; c'est ainsi que des gastrites de même étiologie, éthylique par exemple, donnent lieu, suivant les malades, à une leucopédèse considérable (près de 4.000 globules blancs par mm^3) ou infime (300 par mm^3).

Nous n'avons observé de résultats à peu près uniformes que dans les estomacs atteints de cancer ou d'ulcère.

CANCERS GASTRIQUES.

M. M... (tumeur de la petite courbure, vérifiée à l'autopsie).

Repas : bouillon.

Après 45' — H : 0, A : 0,5 — 875 leucocytes, 50 % lymphocytes.

Après 90' — H : 0, A : 0,6 — 1.880 leucocytes, 70 % lymphocytes.

Chez ce malade, la prédominance des lymphocytes à partir de la première heure, était remarquable : nous avons noté déjà qu'en dehors de l'influence des graisses un tel résultat est exceptionnel.

2° M. D... (sténose néoplasique du pylore; l'estomac contient à jeun 200 cc³ de liquide de stase).

Repas : bouillon.

Après 60' — H : 0, A : 0,3 — 1.507 leucocytes, 46 % mononucléaires.

Ici encore, la proportion de mononucléaires dépasse la normale.

3° M. F... (Sténose néoplasique du pylore, l'estomac contient à jeun 400 cc³ de liquide de stase).

Repas : empois d'amidon.

Après 30' — H : 0, F : 0,6, C : 0,3, A : 0,9 — 1.450 leucocytes.

4° M. C... (tumeur du corps de l'estomac).

Repas : empois d'amidon.

Après 60' — H : 0, A : 0,9, — 3.750 leucocytes.

5° M^{me} N... (tumeur de la face antérieure).

Repas : bouillon.

Après 60' — H : 0, A : 0,6 — 3.175 leucocytes.

6° M. D... (tumeur prépylorique, vérifiée à l'autopsie).

Repas : bouillon.

Après 60' — H : 0, A : 0,4, — 240 leucocytes.

Dans les 4 derniers cas, le pourcentage des polynucléaires était normal, entre 65 et 75 %.

Chez les six malades atteints de cancer gastrique, la leucopédèse a été 3 fois normale, 2 fois élevée, et 1 fois très basse.

Aucune conclusion ferme ne se dégage de ces examens : la leucopédèse ne nous a pas indiqué de critère utile ou diagnostic.

Nous rappelons que le *cyto-diagnostic de Læper et Binet* est au contraire un précieux moyen de diagnostic lorsqu'on soupçonne un cancer à l'estomac.

ULCÈRES DE L'ESTOMAC ET DU DUODÉNUM.

1° M^{me} M... (Ulcus de la petite courbure).

Repas : bouillon.

Après 60' — H : 2,4, A : 4 — 1.600 leucocytes par mm³.

2° M^{me} P... (Ulcus de la petite courbure).

Repas : bouillon.

Après 60' — H : 1,5, A : 2,1 — 544 leucocytes par mm³.

3° M^{lle} L... (Ulcus gastrique).

Repas : bouillon.

Après 60' — H : 1,6, A : 2,3 — 348 leucocytes par mm³.

4° M. T... (Ulcus gastrique).

Repas : bouillon.

Après 90' — H : 2, A : 2,4 — 512 leucocytes par mm³.

5° M. B... (Ulcus de la petite courbure).

Repas : bouillon.

Après 15' — H : 4,3, A : 4,7 — 504 leucocytes par mm³.

Après 30' — H : 3,7, A : 4,1 — 432 leucocytes par mm³.

Après 60' — H : 3,3, A : 3,6 — 524 leucocytes par mm³.

Après 90' — H : 2,1, A : 2,5 — 512 leucocytes par mm³.

6° M^{lle} M...

Repas : bouillon.

Après 60' — H : 3,2, A : 4 — 908 leucocytes par mm³.

7° M. G... (Ulcus pylorique vérifié à l'intervention).

Repas : bouillon.

Après 60' — H : 2,7, A : 3,3 — 92 leucocytes par mm³.

8° M. B... (Ulcus de la petite courbure).

Repas : bouillon.

Après 60' — H : 3,4, A : 4,2 — 1,524 leucocytes par mm³.

9° M. M... (Ulcus gastrique).

Repas : bouillon.

Après 60' — H : 2,3, A : 3,3 — 286 leucocytes par mm³.

10° M^{me} M... (Ulcus pyloro-duodéal).

Repas : bouillon.

Après 60' — H : 2,9, A : 4,1 — 260 leucocytes par mm³.

11° M^{me} B... (Ulcus duodénal vrai avec petites hémorragies intestinales).

Repas : bouillon.

Après 60' — H : 0, A : 0,5 — 1.110 leucocytes par mm³.

12° M. M... (Ulcus duodénal vrai, avec hémorragies intestinales occultes).

Repas : bouillon.

Après 60' — H : 0, A : 1,2 — 2.976 leucocytes par mm³.

Dans tous ces cas, le pourcentage des polynucléaires était assez élevé, de 67 à 80 %.

Pour les deux ulcères duodénaux éloignés du pylore, la leucopédèse reste sensiblement normale.

Elle est très basse chez la malade atteinte d'ulcus duodéno-pylorique. Enfin sur les 9 cas d'ulcus gastrique, nous relevons 2 valeurs normales et 7 valeurs insuffisantes.

Il semble que les estomacs ulcéreux aient tendance à ne laisser passer que de faibles quantités de leucocytes. Cette pauvreté de globules blancs dans la cavité de l'organe s'oppose à l'abondante infiltration leucocytaire que l'on voit habituellement sur les coupes de muqueuses gastriques, au voisinage et à distance de l'ulcère. Un tel contraste doit faire envisager la notion de perméabilité de la muqueuse aux leucocytes, et nous aurons ultérieurement à traiter de cette notion.

INTOXICATIONS ALIMENTAIRES. — Nous avons montré que les effets protéotoxiques des aliments sont inversement proportionnels à l'intensité de la leucopédèse. Il est évident que d'autres fonctions viscérales intervien-

nent après les phénomènes gastriques dans la lutte antitoxique : le rôle du foie et celui des glandes surrénales sont les mieux connus parmi les autres facteurs de défense contre les poisons. Mais c'est la fonction antitoxique des globules blancs dans l'estomac qui la première entre en jeu.

En cas d'intoxication alimentaire, le nombre des leucocytes gastriques se montre généralement insuffisant.

D'après nos recherches, la leucopédèse est très abaissée dans deux grandes conditions pathologiques, l'ulcère d'estomac, et l'intoxication protéique. Mais la sécrétion chlorhydrique diffère dans les deux cas : exagérée dans l'ulcus, elle est diminuée ou nulle dans l'intoxication alimentaire.

En somme, la leucopédèse à elle seule n'a pas encore permis de décrire une base biologique de diagnostic.

§ 2. — *Moyens thérapeutiques résultant de l'étude de la leucopédèse gastrique.*

DANS LA THÉRAPEUTIQUE GASTRIQUE. — La belladone est un des médicaments les plus usuels dans le traitement médical des ulcères de l'estomac. Les propriétés de son alcoïde, le plus actif, l'atropine, sont multiples : antispasmodiques, hyposécrétoires et sédative des douleurs. Nous estimons que l'accroissement de la leucopédèse provoqué par l'atropine participe aux effets d'amélioration. L'afflux leucocytaire aide probablement à la cicatrisation de l'ulcère. Carrel a montré, en effet, le rapport qui unit la fibrogénèse aux réactions leucocytaires. Avec Ebeling Albert H., Carrel a réalisé des cultures in

vitro de leucocytes, puis il a observé que le liquide où baignent ces leucocytes excite le développement des fibroblastes, en milieu de culture, surtout si l'on ajoute de la caséine.

Persónnellement, nous faisons alterner les deux modes d'administration de l'atropine : par la bouche et en piqûres.

CONTRE LES ACCIDENTS TOXIQUES OU ANAPHYLACTOÏDES.
— Nous avons préconisé, avec notre maître *Læper*, l'ingestion de 0 gr. 25 de peptone, associée à 0 gr. 10 ou 0 gr. 20 de pepsine en paillettes, une heure avant les repas. Nous recommandons aussi d'avaler le cachet ainsi préparé dans une tasse de bouillon de bœuf, soigneusement dégraissé.

Cette absorption quotidienne de peptone à faible dose est capable de préparer, pour l'avenir, des réactions leucopéditiques normales.

Mais la médication peptonée ne donne pas de résultats constants. Malgré les recherches modernes sur ses effets de désensibilisation non spécifique, l'usage n'en est pas très nettement réglé.

Nous avons mis à profit nos recherches sur les rapports de l'accroissement leucocytaire et des toxicités atténuées : pour cela, nous prescrivons de l'atropine et du sucre.

Nous donnons de la *teinture de belladone* à la dose de xxx gouttes par jour, en deux ou trois fois; puis nous augmentons et surveillons les doses, suivant la tolérance des malades.

Nous conseillons, à moins de contre-indications spéciales bien entendu, beaucoup d'*aliments sucrés* tels que

compotes et confitures; en certains cas, cette simple recommandation peut suffire au traitement.

Enfin, si le tube nous a montré une insuffisance de l'acidité gastrique, nous ordonnons un verre à Bordeaux de *limonade chlorhydrique* du Codex immédiatement avant chaque repas.

Lorsque l'exploration de l'estomac n'a pas été pratiquée par tube, nous conseillons l'ingestion d'un acide faible, organique : le malade avale un peu de jus de citron au cours de ses repas.

Chez 8 malades, soumis à cette thérapeutique générale, nous avons observé 7 cas d'amélioration très nette, et parmi ceux-ci 3 guérisons momentanées : M. L. H..., M^{lle} V..., M^{lle} L...

Cette dernière malade se plaignait, de prurit, de petits œdèmes au visage, et d'urticaire, survenant par poussées incessantes malgré le classique régime de restrictions. Nous avons prescrit des aliments sucrés, du jus de citron et de la teinture de belladone, les dix premiers jours de chaque mois seulement. Au bout de trois mois, la malade nous a déclaré que les manifestations cutanées avaient disparu; mais bien qu'elle ait supprimé l'ingestion de jus de citron, elle accusait quelques brûlures gastriques sans vomissements. Une semaine plus tard, la malade revint à la consultation : les brûlures avaient cessé, alors qu'une légère éruption d'urticaire s'était à nouveau développée. Nous n'avons laissé dans les prescriptions que les aliments sucrés, et depuis ce temps la malade est guérie de son urticaire et de ses brûlures gastriques.

Ainsi, nous avons pu noter chez deux malades, M^{lle} V... et M^{lle} L... l'alternance de manifestations cuta-

nées anaphylactoïdes avec des brûlures gastriques : suivant nos conclusions antérieures, il faut en effet tenir compte de deux facteurs, l'insuffisance de la leucopédèse et l'insuffisance de l'acidité.

Nous n'avons pas encore eu l'occasion d'éprouver l'action des *extraits leucocytaires par la bouche*, chez des malades prédisposés aux troubles protéotoxiques; mais nous nous proposons de recourir bientôt à ce moyen de leucothérapie.

CHAPITRE VI

Comparaison de la leucopédèse gastrique avec l'évolution des globules blancs dans l'intestin grêle

Nous n'avons pas pratiqué de tubage duodéal chez l'homme; mais aucune des nombreuses études, parues récemment sur les liquides extraits par tubage duodéal, ne signale une quantité importante de leucocytes.

Nous avons expérimenté chez le chien, pour comparer les teneurs en globules blancs des liquides de digestion contenus dans l'estomac et dans divers segments du grêle.

En examinant sur lames un liquide extrait de l'intestin grêle, on aperçoit surtout *de nombreux débris cellulaires*, colorés par l'hématéine, morcelés, disloqués; il ne peut s'agir que *des noyaux des leucocytes gastriques* évacués avec le chyme dans le duodénum, digérés progressivement par les sucs du pancréas et de l'intestin. On voit aussi des leucocytes à protoplasme altéré, rongé, mais à noyaux intacts. Seuls ces éléments doivent être considérés comme des leucocytes de provenance intestinale, dans les numérations.

§ 1. — *Les leucocytes dans la lumière de l'intestin grêle.*

Au cours de nos expériences chez le chien, nous avons prélevé les liquides du duodénum et de l'iléon à diverses

phases de la digestion, et nous avons compté les globules à noyaux intacts.

		par mm ³
1 ^{er} bouillon	{ Dans le duodénum.....	120 leuc.
ingéré	{ Dans l'iléon.....	75 —
2 ^e bouillon	— Dans l'iléon.....	265 —
3 ^e bouillon	— Dans l'iléon.....	115 —
4 ^e bouillon :		
2 h. après ingestion	— Dans l'iléon....	460 —
	Dans le duodénum	344 —
3 h. après ingestion	Dans l'iléon.....	165 —
5 ^e amidon	{ Dans l'iléon.....	128 —
	{ Dans le duodénum.....	110 —
6 ^e huile.	— Très peu de leucocytes sur lames colorées. La proportion des polynucléaires a oscillé de 55 à 73 %.	

Dans les mêmes expériences, le nombre des leucocytes gastriques variait entre les chiffres extrêmes de 405 et 2.212.

Donc la leucopédèse intestinale existe, mais elle est vraiment *discrète* par rapport à la teneur en leucocytes des liquides de digestion gastrique. La dilution par le suc pancréatique et par la bile ne suffit pas à rendre compte de cette chute considérable de la leucopédèse, une fois la barrière pylorique franchie; en effet, le reflux duodénal, si fréquent, n'abaisse jamais ainsi la numération des leucocytes dans l'estomac.

§ 2. — Les leucocytes dans la muqueuse du grêle.

Sur les coupes de la muqueuse intestinale nous retrouvons l'aspect des descriptions classiques; des amas régu-



FIGURE 5. — Un follicule clos du grêle chez un chien (en période de digestion)
Coupe sagittale.

On voit l'épithélium de revêtement et l'épithélium réfléchi bourrés de leucocytes : ceux-ci passent à travers les « thèques intra-épithéliales » de Renault. La gouttière de droite est remplie de leucocytes émigrés.

liers de lymphocytes et de nombreux globules blancs rangés en files dans les espaces interglandulaires, surtout au niveau des villosités.

Ainsi que *Simon*, nous avons observé une importante proportion de leucocytes *éosinophiles* dans le tissu conjonctif sous-glandulaire. Mais nous insistons sur une particularité. Dans certains leucocytes le protoplasme est bourré de blocs irréguliers, colorés en rouge brique par l'éosine : ces cellules ont été bien décrites par *Renaut*, puis par *Cantacuzène*. Ainsi pour un certain nombre de leucocytes bourrés d'inclusions colorées en rouge, il est difficile d'affirmer s'il s'agit de granulations éosinophiles ou de menus blocs chargés d'hémoglobine.

Nous avons vu, sur des coupes sagittales de l'iléon, l'épithélium du pourtour folliculaire criblé des « *thèques* » décrites par *Renaut*. Ainsi que l'a montré ce grand histologiste, c'est bien autour des follicules clos que les leucocytes passent dans la lumière intestinale. L'épithélium des villosités ne présente qu'exceptionnellement de minimes effractions en rapport avec une migration leucocytaire.

Sur les coupes colorées à l'acide osmique, après ingestion d'huile, nous avons vu que beaucoup des leucocytes emprisonnés dans la muqueuse sont criblés de granulations noires; on les voit particulièrement serrés autour de l'axe de la villosité correspondant au chylifère.

L'aide apportée par les leucocytes à l'absorption des graisses n'est donc pas discutable.

Après ingestion de spores de muguet, nous avons examiné de nombreuses coupes intestinales, et nous n'y avons observé aucune figure de phagocytose. Nous en concluons que les globules issus de la muqueuse ne

peuvent pas lui faire retour; il est fort vraisemblable qu'ils sont digérés, ainsi que les leucocytes d'origine gastrique.

En somme, le rôle des leucocytes dans l'intestin est bien spécialisée, et s'oppose aux multiples fonctions leucocytaires dans l'estomac.

Il est plus phagocytaire que leucopédétique, et la phagocytose se fait au sein même de la muqueuse.

Nous retrouvons, sur le terrain physiologique, la notion de perméabilité aux leucocytes, que nous avons entrevue à propos de l'ulcère gastrique.

LE CONTRASTE HISTO-PHYSIOLOGIQUE DES DEUX MUQUEUSES. — *La muqueuse gastrique est très perméable aux leucocytes du sang, lesquels sont digérés et mettent en liberté de multiples ferments dans la cavité de l'organe.*

La muqueuse intestinale est beaucoup plus riche en formations lymphoïdes, agminées par place en follicules clos avec centres germinatifs; elle oppose, en outre, une résistance à la traversée des leucocytes, qu'elle retient dans son épaisseur : un nombre peu important d'entre eux parvient dans la lumière intestinale, et la majeure partie ne franchit pas l'obstacle des cellules de revêtement. Les leucocytes conservent leurs propriétés dans la paroi de l'intestin; ils se chargent de particules grasses par phagocytose; enfin, ils remplissent probablement le rôle de vecteurs en passant dans la circulation lymphatique.

Dans la muqueuse gastrique, l'évolution des globules blancs est dominée par la leucopédèse.

Dans la muqueuse intestinale, riche en tissu adénoïde,

il s'agit beaucoup plus d'infiltration de la muqueuse, sans que l'on puisse déterminer la part exacte d'apport sanguin et de « leucogénèse »; la leucopédèse médiocre s'explique par une imperméabilité relative de la muqueuse intestinale.

Ce contraste ne peut surprendre, car des lois fort différentes régissent les fonctions de l'estomac et de l'intestin. *La structure de l'estomac est adaptée à la sécrétion*, et l'activité de la muqueuse tournée presque exclusivement dans le sens de la cavité gastrique. *La structure de l'intestin est adaptée à l'absorption et à la sécrétion*, et l'activité de sa muqueuse prédomine dans le sens de l'absorption. C'est le courant d'endosmose qui l'emporte, et sa direction (centrifuge par rapport à la lumière intestinale) explique la difficulté du passage leucocytaire dans la cavité de l'intestin.

intrarectale de peptones provoque une leucocytose sanguine dès que commence l'absorption. Le passage par l'estomac n'est donc pas indispensable. « Le second moment de la réaction leucocytaire au cours de la digestion, la leucocytose est dû à une absorption par les intestins des produits digérés. » En effet, suivant la conception de l'auteur, ces produits déterminent dans le foie, la production d'antileucocytolysine qui neutralise la sécrétion de la rate : la deuxième phase dépend d'un phénomène d'absorption. L'hyperleucocytose initiale serait un phénomène digestif, commandé par le pneumogastrique, lequel excite en même temps la sécrétion de leucocytolysine splénique et la sécrétion de suc gastrique.

Enfin Krolunitsky émet l'hypothèse suivante : « Les ferments libérés du protoplasma leucocytaire sont absorbés par les cellules glandulaires de l'estomac et des autres glandes du tube digestif. Cela permet aux glandes sécrétantes soit d'augmenter le pouvoir digestif de leurs secrétats, soit de faciliter la transformation du proferment en ferment actif, soit enfin d'assurer aux cellules glandulaires la possibilité d'un effort fonctionnel subit et prolongé par l'apport des ferments digestifs leucocytaires ».

Personnellement, nous ne nions pas qu'une destruction leucocytaire dans le sang puisse fournir aux glandes du tube digestif un appoint de ferments. Mais, nous complétons cette hypothèse par la réalité des faits. *Il y a peut-être passage de ferments leucocytaires à travers la muqueuse gastrique, mais il y a sûrement des migrations massives de globules blancs, encore 'porteurs de leurs ferments, et qui les libèrent dans la cavité de l'estomac par dissolution progressive du protoplasme.*

M^{lle} Condat a repris l'étude de la leucocytolyse, dans une thèse fort documentée; et elle conclut à l'intervention des ferments leucocytolytiques dans les actes physiologiques, la digestion en particulier.

L'influence du système vago-sympathique sur la leucocytose digestive a été mise en valeur par les différents travaux des professeurs Claude, Garrelon, Tinel, Sante-noise et P. Schiff

Ces auteurs ont montré que l'on pouvait obtenir une baisse de la leucocytose dans le sang périphérique, par compression des globes oculaires en cherchant le réflexe oculo-cardiaque. Ils diminuent également le nombre des leucocytes au moyen de réfrigération locale; l'excitation électrique d'un nerf, les douleurs et les émotions provoquent aussi des variations leucocytaires. Ces expériences dégagent bien, parmi les conditions générales du phénomène, l'influence des réactions vaso-motrices périphériques. En outre, les auteurs précités admettent un mécanisme réflexe parti de l'estomac, viscère innervé par le pneumogastrique et le sympathique. Le sens et le degré des variations leucocytaires sont commandés par la rupture de l'équilibre neuro-végétatif : l'on comprend ainsi l'accroissement de la leucocytose digestive chez les sympathicotoniques et sa réduction chez les vagotoniques.

L'influence de l'acidité gastrique a été démontrée presque en même temps par Ciaccio, ainsi que par Pagniez et Plichet. L'ingestion d'HCl dilué à 4 o/oo détermine des variations leucocytaires analogues à celles que produit l'ingestion d'aliments, en particulier le lait; et

en cas d'achylie, surtout de cancer gastrique, la leucocytose digestive n'existe pas.

Dans le brillant exposé de sa thèse, *Plichet* a précisé la hiérarchie des aliments provoquant la leucocytose digestive. Ce sont, dans l'ordre décroissant, la viande, le lait, le beurre et le sucre.

L'auteur conclut de ses recherches que, dans la complexité du phénomène, la mise en jeu de l'appareil glandulaire digestif joue un rôle important.

Telles sont, dans le domaine de la physiologie, les principales opinions pour expliquer les deux phases de la leucocytose digestive.

Michel, dans sa thèse, n'estime pas que l'on puisse préciser l'influence exacte de la digestion sur ces variations périphériques de leucocytes : « Le problème comporte de nombreux facteurs : on peut en soupçonner quelques-uns, mais beaucoup d'autres nous échappent encore ».

Nous souscrivons à cette sage réserve, d'autant plus que le nombre des leucocytes dans le sang périphérique (le seul facile à explorer en clinique) ne correspond pas à celui des gros vaisseaux profonds.

En 1891, *Wertheimer* a décrit le balancement entre la circulation superficielle et la circulation viscérale. *Jolly* a précisé l'inégalité de distribution des leucocytes dans les différentes parties de l'arbre circulatoire : la stagnation sanguine cause une rétention de leucocytes en certains territoires.

De nombreux auteurs ont également insisté sur la répartition irrégulière, capricieuse, du nombre des leucocytes dans le sang périphérique et dans la circulation viscérale, entre autres *Mironesco*, puis *Graff*.

Mauriac, en collaboration avec Cabouat, puis avec Moureau, juge qu'il faudrait parler « des *oscillations digestives de la courbe leucocytaire bien plutôt que de la leucocytose digestive* ». Pour ces auteurs, un rôle revient aux différences de concentration et de vitesse d'écoulement du sang, mais d'autres facteurs interviennent, tels que les modifications physiologiques des émonctoires naturels, du système lymphatique, de l'intimité même des tissus et des plasmas intercellulaires.

Au total, il nous était impossible d'observer des rapports de longue durée entre la leucopédèse gastrique et la leucocytose digestive, alors que les variations des globules blancs dans les capillaires relèvent de facteurs si complexes, et alors que « *le sang périphérique n'est pas l'échantillon d'un liquide homogène* » suivant l'expression de Jolly.

Ce qui est certain, c'est que la digestion gastrique soustrait au sang un nombre important de leucocytes, et qu'elle les détruit. La digestion intestinale soustrait ultérieurement un nombre de leucocytes beaucoup plus difficile à apprécier.

Il est probable que l'afflux des globules blancs dans l'estomac explique *en partie, mais seulement en partie*, la diminution initiale des leucocytes dans le sang périphérique. Quel est, ensuite, l'enchaînement des actions et réactions multiples de l'organisme? Nous ne pouvons répondre à cette question.



FIGURE 6. — *Gastrule interstitielle subaiguë.*

- 1° Une trainée lymphoïde sous la muscularis mucosée.
- 2° Un follicule, avec son sinus périphérique, au-dessus.
- 3° Infiltration serrée de leucocytes dans les espaces interglandulaires.

VUE D'ENSEMBLE

L'évolution des leucocytes dans le tractus digestif a surtout été étudiée dans l'intestin, mais elle est également très importante dans l'estomac, et elle y présente des caractères bien particuliers.

La muqueuse gastrique est très perméable aux globules blancs, essentiellement pendant les périodes digestives. Elle est le siège de diapédèses, aussi bien pour les mononucléaires que pour les polynucléaires. Ceux-ci sont bien les éléments mobiles par excellence, décrits par les auteurs classiques; mais, ainsi que l'ont montré *Hirschfeld* (1901), *Jolly* (1902), *Alinkvist* (1902), et *Wolff* (1903), les lymphocytes sont capables de mouvements amiboïdes, de chimiotactisme, et de migrations.

La leucopédèse et la sécrétion glandulaire de l'estomac sont des fonctions solidaires dans leur nature : *on ne peut pas obtenir de suc gastrique sans leucocytes*. Par contre, les deux réactions n'évoluent pas parallèlement, et leurs intensités se montrent souvent dissociées : c'est ainsi que presque toujours les leucocytes affluent dans l'estomac avant que celui-ci ait amorcé sa sécrétion chimique.

Et c'est ainsi que l'on observe souvent des dissociations de la leucopédèse et de la sécrétion chlorhydrique;

HCl en plus, leucocytes en moins, sous l'influence de l'appétit. — Dissociation de sens contraire avec l'atropine ou avec le sucre.

Le nerf pneumogastrique réglant l'excitation sécrétoire, et la modération de la leucopédèse, l'on s'explique aisément ces dissociations.

Les leucocytes émigrés dans l'estomac ne libèrent leurs ferments qu'au prix d'une destruction protoplasmique: puis les noyaux eux-mêmes sont évacués dans l'intestin où ils sont digérés.

En somme, les globules blancs accomplissent, grâce à leur destruction, au moins deux rôles utiles dans l'estomac : digestif et antitoxique.

Leur évolution s'effectue en harmonie avec les autres mécanismes de la digestion, particulièrement avec les sécrétions gastriques et bilio-pancréatiques.

Dans les gastrites, l'infiltration de la muqueuse en globules blancs devient considérable, sans qu'il y ait nécessairement parallélisme de l'exode leucocytaire. Il s'agit de l'exagération morbide du processus physiologique, avec imperméabilité relative de la paroi.

Le phénomène général de la leucopédèse gastrique est-il connu dans son entier? Nous ne le croyons pas. Il conviendra, pour cela, de préciser par de nombreux examens les corrélations entre les trois étapes du processus :

- Soustraction sanguine,
- Traversée de la muqueuse, avec degrés de rétention possible,
- Présence de leucocytes dans la cavité gastrique.

Nous avons dû nous borner à étudier seulement les deux dernières étapes.

Les mesures de la leucopédèse n'ont encore abouti à aucun procédé biologique de diagnostic, mais il est nécessaire de multiplier les investigations dans les diverses gastropathies avant de conclure définitivement à ce sujet.

CONCLUSIONS

1° La présence de leucocytes dans la cavité gastrique est un phénomène constant, présentant des recrudescences considérables dans les périodes digestives : avec notre maître Lœper, nous lui avons donné le nom de leucopédèse.

2° Il est relativement facile d'apprécier la valeur de la leucopédèse gastrique, par numération des globules blancs à la cellule de Nageotte, après avoir dilué les liquides de digestion recueillis en série continue.

3° Les trois grandes catégories d'aliments, protéines, hydrates de carbone et graisses, provoquent l'afflux de leucocytes dans l'estomac.

4° La proportion des polynucléaires se montre la plus élevée avec les substances albuminoïdes, et la plus faible avec les graisses.

5° Les substances cristalloïdes agissent au maximum sur la leucopédèse, lorsque le liquide de digestion devient sensiblement isotonique.

6° Physiologiquement, la leucopédèse gastrique est encore déterminée par les sécrétions glandulaires de l'estomac et du duodénum.

7° Il existe une leucopédèse d'appétit.

8° On peut observer des leucopédèses d'irritation, peu intenses et fugaces.

9° Pendant les périodes de repos de l'estomac, il persiste une minime leucopédèse résiduelle.

10° Parmi toutes ces causes de leucopédèse, c'est l'alimentation qui détermine la réaction de beaucoup la plus importante.

11° Le système neuro-végétatif règle l'intensité des afflux leucocytaire dans l'estomac, en particulier l'action du pneumogastrique les diminue.

12° Dans tout suc gastrique, il y a des leucocytes mais la dissociation est fréquente entre l'importance de la leucopédèse et celle de la sécrétion chimique.

13° La salive elle-même apporte dans l'estomac des quantités extrêmement variables de leucocytes, mais généralement assez faibles.

14° Les leucocytes dans l'estomac participent à la digestion des albuminoïdes, grâce à un ferment protéolytique activé par l'HCl, semblable à la propepsine glandulaire.

15° Ils peuvent commencer la digestion de l'amidon, synergiquement avec les sécrétions bilio-pancréatiques, lesquelles subissent souvent un reflux dans l'estomac.

16° Ils digèrent les graisses par action intra et extra-cellulaire de leur lipase; celle-ci est activée par le reflux bilio-pancréatique. Les effets des ferments amylolytique et saponifiant sont retardés dans l'estomac; mais se poursuivent dans l'intestin.

17° Le rôle digestif des leucocytes complète normalement l'action du suc gastrique. Les globules blancs semblent apporter un pouvoir digestif de suppléance dans certains estomacs hypopeptiques ou cancéreux.

18° Les globules blancs constituent dans l'estomac les premiers éléments de défense dans la lutte antitoxique, particulièrement dans les intoxications alimentaires d'origine protéique.

19° Sauf pour la digestion des graisses, les ferments leucocytaires font preuve d'une action extracellulaire dans l'estomac. Attaqués par l'HCl, digérés par le complexe chlorhydro-peptique, les globules blancs cèdent leurs ferments au suc gastrique.

20° Aucun rapport constant entre la leucopédèse gastrique et la leucocytose digestive n'apparaît dans nos recherches.

21° Seuls, l'ulcus gastrique et les intoxications alimentaires nous ont indiqué une réaction à peu près invariable : abaissements très marqués de la leucopédèse.

22° La valeur de la leucopédèse gastrique peut être relevée, chez des malades sujets à des troubles toxiques et anaphylactoïdes d'ordre alimentaire, par certaines substances, telles que le sucre et l'atropine.

23° La leucopédèse intestinale existe, mais bien moins intense que la leucopédèse gastrique. Dans l'intestin, les leucocytes franchissent en minorité l'épithélium de revêtement, sauf à travers les thèques périfolliculaires décrites par Renault; la plupart des leucocytes restent inclus dans la muqueuse.

24° Pour la muqueuse gastrique, au contraire, la diapedèse, avec chute des globules blancs dans la cavité de l'organe, est le phénomène primordial. Elle a lieu dans toute l'étendue de la muqueuse, avec prédominance dans l'antra prépylorique.

Vu : *Le Président,*
CH. ACHARD.

Vu : *Le Doyen,*
H. ROGER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPEL.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ACHALME. — Recherches sur la présence de ferments solubles dans le pus. — *Société de Biologie*, 1^{er} juillet 1899.
- CH. ACHARD. — Vitalité, résistance, et activité des globules blancs dans les maladies. — *Semaine Médicale*, 3 novembre 1909.
- CH. ACHARD et M. LÖEPER. — Résistance cellulaire aux solutions isotoniques de diverses substances. — C.R. de la *Société de Biologie* 1904, p. 556. (Séance du 26 mars.)
- CH. ACHARD et LOUIS RAMOND. — Diagnostic par le rouge neutre de l'état de vie ou de mort des leucocytes dans les liquides pathologiques. — C.R. de la *Société de Biologie* 1909, p. 736. (Séance du 8 mai.)
- CH. ACHARD et E. FEUILLIÉ. — Sur la résistance leucocytaire. — C. R. de la *Société de Biologie* 1907, p. 795. (Séance du 28 décembre.)
- CH. ACHARD et CH. FOIX. — Recherche de l'activité leucocytaire au moyen des levures de muguet. — C. R. de la *Société de Biologie* 1908, p. 510. (Séance du 28 novembre.)

- CH. ACHARD et LOUIS RAMOND. — Contribution à l'étude ultra-microscopique des granulations leucocytaires. — *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique*, mai 1912.
- ALINKVIST. — Ueber die Emigrations-fähigkeit der Lymphocyten. — *Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie* 1902, (p. 17-29).
- ARLOING CADE et BOCCA. — Contribution à l'étude expérimentale de la sécrétion gastrique chez le chien. — C. R. de la *Société de Biologie*, 7 février 1922.
- VON C. ARNSTEIN. — Ueber Becherzellen und ihre Beziehung zur Fettresorption und Secretion. — *Virchows Archiv* 1867, XXXIX (p. 527-548).
- W. BAUERMEISTER. — Zur Frage der sogenannten spezifischen Verdauungssekretion im Magen. — *Centralblatt Für die Gesamte Physiologie und Pathologie D. Stoffwechsels* 1908, (481-484).
- IZOD BENNETT. — Modifications du fonctionnement gastrique sous l'influence de certains médicaments. — *The British Medical Journal*, 3 mars 1923.
- E. BENECH et L. GUYOT. — Action du liquide gastrique sur la monobutyryne — Propriétés de la lipase gastrique. — C. R. de la *Société de Biologie*, 1903 (p. 719 et 721), 2 juin.
- S. BERGEL. — Beiträge zur Biologie der Lymphocyten. — *Berliner Klinische Wochenschrift*, 29 septembre 1919 (p. 915).
- W. BOLDIREFF. — Der Uebertritt des natürlichen gemischtes aus Pankreassaft, Darmsaft und Galle in der

- Magen. — *Archiv für die Gesamte Physiologie*, 1907 (13-53).
- W. BOLDIREFF. — La régulation de l'acidité du contenu stomacal, et l'acidité réelle du suc gastrique. — *Rousski Vrach* 1911 (p. 1992). (Anal. dans *Journal de Physiologie et Pathologie générale* 1912, p. 576.)
- C. BOLTON et GOODHART. — Le reflux duodénal de l'estomac au cours de la digestion gastrique. — *The Lancet*, 4 mars 1922.
- P. BORRISOV. — Action des amers sur la digestion. — *Rousski Vrach*, 9 août 1903 (p. 1121). (Anal. dans *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1903 (p. 1171.)
- C. V. BUNTING et JOHN HUSTON. — Fate of the lymphocyte. — *Journal Of Experimental Medicine*, mai 1921. XXXIII (593-690).
- R. P. VAN CALCAR. — Ueber die physiologisch pathologische Bedeutung der weissen Blutkörperchen. — *Archiv für die gesammte Physiologie*, 21 octobre 1912 (p. 257-263).
- J. CAMUS et PAGNIEZ. — Relations entre les variations de la pression artérielle et la teneur du sang en leucocytes et en hématies. — C. R. de la *Société de Biologie*, 25 janvier 1908.
- J. CANTACUZÈNE. — Recherches sur le mode de destruction du vibrion cholérique dans l'organisme. Contribution à l'étude du problème de l'immunité. — *Thèse* (Paris), 1894.

- P. CARNOT et A. CHASSEVANT. — Modifications subies dans l'estomac et dans le duodénum par les solutions salines suivant leur concentration moléculaire. Le Δ . régulateur du sphincter pylorique. — C. R. de la *Société de Biologie* 1905, p. 173, (28 janvier).
- CATHCART. — On the products of digestion of proteolytic spleen enzyme acting in an alkaline medium. — *Journal of Physiology* 1905, (299-303). (Analyse dans *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1905 (p. 867.)
- CARREL AND EBELING ALBERT H. — Leucocytic secretions. — *The Journal of Experimental Medicine*, octobre 1922. — XXXVI, n° 4.
- CERF. — Contribution à l'étude des effets physiologiques et thérapeutiques d'injections sous-cutanées de sulfate d'atropine. — *Thèse* (Paris), 1919.
- CIACCIO. — Sur le mécanisme de la leucocytose. — *Presse Médicale*, 24 mars 1923.
- CLAUDE, TINEL et SANTENOISE. — Influence du repas sur les réflexes oculo-cardiaque et solaire. — C. R. de la *Société de Biologie*, 25 novembre 1922.
- COHN. — Ueber Frauenmilch. — *Munchener Medizinische Wochenschrift* 1900 (p. 753).
- J. COMANDON. — De l'usage en clinique de l'ultra-microscope. — *Thèse* (Paris), 1909.
- J. COMANDON. — Mouvements des leucocytes et quelques tactismes étudiés à l'aide de l'enregistrement cinématographique. — *Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1920.

CH. CONTEJEAN. — Contribution à l'étude de la physiologie de l'estomac. — *Journal de l'Anatomie et de la Physiologie* 1893 (p. 370-423). (Chapitres IV et V.)

M^{lle} CONDAT. — Leucocytolyse et fragilité leucocytaire.
Thèse (Paris), 1916.

CZERNY. — Ueber die Brustdrüsensekretion bei Nengeborenen und über des Verhältnis der sogenannten Kolostromkörperchen zur Milchsekretion. — *Sep. Abdr. Aus D. Festschrift Zu E Henochs 70 — Geburtstag* 1890. (Cité dans la thèse de M^{lle} Lourié.)

DANIELOPOLU et CARNIOL. — Recherches pharmacologiques sur l'estomac de l'homme. — Action de l'adrénaline, de l'ésérine et de l'atropine sur la motilité de l'estomac. — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, n° 4, 1923.

A. DASTRE. — Solubilité et activité des ferments solubles en liqueurs alcooliques. — *Journal de Physiologie normal et Pathologique*, 1896 (p. 120).

M. VON DAVIDOFF. — Untersuchungen über die Beziehung des Darmepithels zum lymphöiden Gewebe. — *Archiv für Mikroskopische Anatomie* 1887 — XXIX, (495-525).

C. DELEZENNE. — Sur la présence dans les leucocytes et les ganglions lymphatiques d'une diastase favorisant la digestion tryptique des matières albuminoïdes. — C. R. de la *Société de Biologie*, 8 mars 1902 (p. 283).

C. DELEZENNE. — Sur la distribution et l'origine de l'entérokinase. — C. R. de la *Société de Biologie*, 8 mars 1902 (p. 281).

- C. DELEZENNE. — Sur l'action protéolytique de certains sucs pancréatiques de fistule temporaire. — C. R. de la *Société de Biologie*, 14 juin 1902 (p. 693).
- C. DELEZENNE. — Sur l'action proéolytique de sucs de pilocarpine. Passage des leucocytes dans la sécrétion pancréatique et dans la sécrétion urinaire sous l'influence de la pilocarpine. Action kinasique de l'urine de pilocarpine. — C. R. de la *Société de Biologie*, 12 juillet 1902 (p. 890).
- DZIERZGOWSKY et SIEBER-SCHOUMOFF. — Contribution à l'étude de l'action des ferments digestifs sur l'abrine, et de son sort dans le canal gastro-intestinal. — *Archives des Sciences Biologiques de Saint-Pétersbourg* 1901 (p. 461-482). (Anal. dans le *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1902, p. 345.)
- EBERTH. — Ueber den feineren Bau der Darmschleimhaut. — *Würtzburger Natüwissenschaftl-Zeitschrift*. — V, 1864 (p. 30).
- W. EBSTEIN. — Beiträge zur Lehre von Bau und den physiologischen Funktionen der sogenannten Magenschleimdrüsen. — *Archiv für Mikroskopische Anatomie*. VI, 1870 (515-539).
- L. EDINGER. — Ueber die Schleimhaut des Fischdarmes, nebst Bemerkungen zur Philogenie der Drüsen des Darmrohres. — *Archiv für Mikroskopische Anatomie*. XIII, 1877 (p. 651).
- TH. EIMER. — Zur Becherfrage. — *Virchows Archiv*, XL, 1867 (p. 282).

- FR. ERDEN. — Über das proteolytische Ferment der Leukocyten. — *Centralblatt für Innere Medizin*, 19 janvier 1907, n° 3.
- A. ERDÉLY. — Untersuchungen über die Eigenschaften und die Entstehung der Lymphe. — *Zeitschrift für Biologie*, 1904 (p. 119-152).
- ALICE-C. EVANS. — The toxicity of acids for leucocytes, as indicated by the tropin reaction. — *Journal of Immunology*. Mai 1922 (p. 271-304). (Anal. dans *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1924 (p. 144).
- A. FALLOISE. — Origines de la lipase gastrique. — *Archives internationales de physiologie*. Avril 1906 (p. 396).
- FERINGA K.-J. — Über die Ursachen der Emigration der Leukocyten. — Der Einfluss der Zusammensetzung der Injektions-flüssigkeit auf die Emigration. — *Archiv für die Gesamte Physiologie* 1923 (365-382). (Anal. dans *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1924 (p. 423).
- E. FEUILLÉ. — Leucopathies — Métastases — Albuminuries et ictères leucopathiques. — *Thèse* (Paris), 1909.
- N. FIESSINGER et P.-L. MARIE. — Le ferment protéolytique des leucocytes. Technique. Application à la pathologie générale. — *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, juillet 1909 (p. 613).
- N. FIESSINGER et P.-L. MARIE. — La lipase des leucocytes dans les organes hématopoïétiques. — *C. R. de la Société de Biologie*, 10 juillet 1909.

- N. FIESSINGER et P.-L. MARIE. — Les ferments digestifs des leucocytes (protéase et lipase). Le zimodiagnostic. — *Livre* édité à Paris en 1910.
- N. FIESSINGER et L. ROUDOWSKA. — Nouvelles recherches sur la protéase leucocytaire, ses rapports avec les « Abwehrfermente » d'Abderhalden. — *Archives de Médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, n° 5, octobre 1915.
- N. FIESSINGER et RENÉ CLOGNE. — Etude sur le pouvoir protéolytique des leucocytes polynucléaires normaux du sang circulant. — *Annales de Médecine*, n° 4, juillet-août 1917.
- N. FIESSINGER et RENÉ CLOGNE. — Un nouveau ferment des leucocytes du sang et du pus, la lipoïdase. — *C. R. des séances de l'Académie des Sciences*, 1917, tome 165 (p. 730).
- N. FIESSINGER. — Les ferments des leucocytes (en Physiologie, Pathologie et Thérapeutique générales). — *Livre*, édité à Paris en 1923.
- CH. FOIX. — Activité leucocytaire et pouvoir leuco-actif des humeurs. — *Thèse* (Paris), 1911.
- FREY. — Traité d'histologie et d'histochimie. — Traduit de l'allemand sur la 3^e édition, par SPILLMANN, 1871.
- P. GALLENGA. — Ricerche sulla funzionalita gastrica di uno smilzato. — *Il policlino* 1902 (105-126). (Anal. dans *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1902 (p. 576).

GAREL. — Recherches sur l'anatomie générale comparée et la signification morphologique des glandes de la muqueuse intestinale et gastrique des animaux vertébrés. — *Thèse* (Lyon), 1879.

GARRELON et SANTENOISE. — Rapports entre la résistance de l'organisme aux poisons et la modification du réflexe oculo-cardiaque. — *C. R. des séances de l'Académie des Sciences*, 19 mars 1923.

A. GOODALL, L. GUILLAND et NOËL PATON. — Digestion leucocytosis in normal and in spleenless dogs. — *Journal of Physiology*, 1903 (1-9).

GRAFF. — Migrations des leucocytes dans le sang — Leucocytose par déplacement — Leucocytose myélogène. — *Berliner Klinische Wochenschrift*, 24 janvier 1921. (Anal. dans *Presse Médicale* du 23 avril 1921.)

O. GROSS. — Ueber den Einfluss der Milz auf die Magenverdauung. — *Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie*. VIII, 1911 (169-180).

L. HABERLANDT. — Zur Existenz eines diastatischen Leukocyten fermentes. — *Archiv für die Gesamte Physiologie*, 1910 (195-204).

GEORGES HAYEM et GASTON LION. — Maladies de l'estomac (p. 236-237), 1913. — Dans le *Nouveau traité de Médecine de Brouardel, Gilbert, Thoinot*.

ERNST HAMBURGER. — Beiträge zur Kenntniss der Zellen in den Magendrüsen. — *Archiv für Mikroskopische Anatomie*. XXXIV, 1889 (225-235).

H.-S. HAMBURGER. — (De Gröningue). — Physikalisch-chemische Untersuchungen über Phagocytose, ihre

Bedeutung von allgemein, biologischen und pathologischen Gesichtspunkt. Wiesbaden, 1912 (p. 2), (cité par Comandon dans son article de janvier 1920. — *Annales de l'Institut Pasteur*).

HANRIOT. — Sur un nouveau ferment du sang. — *C. R. de la Société de Biologie*, 14 novembre 1896.

S.-C. HEDIN. — Investigation on the proteolytic enzymes of the spleen of the ox. — *Journal of Physiology*, 1903 (155-175). (Anal. dans *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1904, p. 141.)

S.-G. HEDIN. — On the proteolytic enzymes of the spleen. — *Journal of biological chemistry*, Octobre 1923 (177-202). (Anal. dans *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1923, p. 141.)

R. HEIDENHAIN. — Untersuchungen über den Bau der Labdrüsen. — *Archiv für mikroskopische Anatomie*, 1870. VI (368-406).

R. HEIDENHAIN. — Beiträge zur Histologie und Physiologie der Dünndarmschleimhaut. — *Archiv für die Gesamte Physiologie*. XLIII. Supplément 1888 (1-103).

T. HERNANDO. — Action de quelques médicaments sur la sécrétion gastrique. — *Presse Médicale*, 19 septembre 1923.

HIRSCHFELD. — Sind die Lymphocyten amœboïder Bewegung fähig. — *Berliner Klinische Wochenschrift*, 7. octobre 1901. (1019). (Anal. dans *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1902, p. 191.)

FRANZ HOFMEISTER. — Ueber Resorption und Assimilation der Nahrstoffe. — *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie*.

I. — Bd XIX 1885 (1-33).

II. — Bd XX 1886 (291-305).

III. — Bd XXII 1887 (306-324).

J. IBRAHIM et T. KOPEC. — Zur Kenntniss der Magenlipase. — *Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Thérapie*, 1909 (201-217).

JAMES-W. JOBLING and SOLOMON STROUSE. — Studies in ferment action. — *The journal of experimental Medicine*. XVI. 1912, n° 3.

G. JOCHMANN und E. MÜLLER. — Weitere Ergebnisse unserer Methode zum Nachweis proteolytischer Fermentwirkungen. — *Münchener Medizinische Wochenschrift*. 1906, 9 octobre, n° 41.

J. JOCHMANN und G. LOCKEMANN. — Darstellung und Eigenschaften des proteolytischen Leukocytenfermentes. *Beitrage zum chemische Physiologie und Pathologie*. XL, 1908 (449-457).

J. JOLLY. — Sur les mouvements des lymphocytes. — *C. R. de la Société de Biologie*. 7 juin 1902 (p. 661).

J. JOLLY. — Abandon par les leucocytes des particules protoplasmiques vivantes au cours de leurs mouvements et de leurs migrations. — *C. R. de la Société de Biologie*, 13 mars 1909 (p. 417).

J. JOLLY. — Distribution des leucocytes dans les différentes parties de l'arbre circulatoire. — *C. R. de la Société de Biologie*. 20 juillet 1918.

- F. JOUVENEL. — Répartition des glandes de l'estomac chez un supplicié : présence de glandes de Lieberkühn. — *Journal de l'Anatomie et de la Physiologie*. 1906 (p. 1-38).
- KOBERT. — Cité dans la thèse de Simon.
- G. KROLUNITSKY. — Contribution à l'étude des leucocytes dans la digestion. — *Thèse* (Paris), 1914.
- L. LAUNOY. — Action de la pilocarpine sur la sécrétion gastrique. — *C. R. de la Société de Biologie*. 26 mars 1904 (p. 577).
- H. LEMAIRE et D. DORLENCOURT. — Etude des lésions glandulaires (glandes gastriques) dans l'intoxication expérimentale par la pilocarpine et par l'atropine-pilocarpine. — *C. R. de la Société de Biologie* (séance du 9 décembre 1922).
- LEREDDE et LOEPER. — L'équilibre leucocytaire. — *Presse Médicale*. Mars 1898.
- E. LESNÉ et L. DREYFUS. — Sur la réalité de l'anaphylaxie par les voies digestives. Rôle de l'HCl., du suc gastrique et du suc pancréatique. — *C. R. de la Société de Biologie*, 28 janvier 1911.
- P.-A. LEVENE et G.-M. MEYER. — On the action of the leucocytes on hexones. — *Journal of biological chemistry*. XIV. 1913 (551-554).
- G. LION et A. THEOHARI. — Modifications histologiques de la muqueuse gastrique à la suite de section des pneumogastriques. — *C. R. de la Société de Biologie*. 3 mars 1900 (p. 203).

LOCKWOOD et CHAMBERLIN. — The effect of atropin on gastric function, as measured by fractional analysis. — *Archiv of international Medicine*. 1922. V. n° 30 (806-816).

LOCKWOOD et CHAMBERLIN. — Effet de l'huile d'olives sur les fonctions de l'estomac, apprécié par l'analyse fractionnée. — *Archiv of international Medecine*. 15 janvier 1923. (Analyse dans *Presse Médicale* du 14 avril 1923.)

M. LOEPER et ESMONET. — Modifications subies dans l'estomac par les solutions de sels stables à action purgative. — *C. R. de la Société de Biologie*. 1^{er} juillet 1905.

M. LOEPER et ESMONET. — Sur quelques points de l'action des purgatifs salins. — *Bulletin Médical*. 2 septembre 1905.

M. LOEPER et E. BINET. — Cytodiagnostic des maladies de l'estomac. — *C. R. de la Société Médicale des Hôpitaux*. 5 mai 1911 (p. 563).

M. LOEPER et THINH. — La concentration moléculaire des liquides gastriques et l'activité de dilution de l'estomac. — *Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*. 1912 (p. 121).

M. LOEPER et VERPY. — L'action de l'adrénaline sur le tractus digestif. *C. R. de la Société de Biologie*. 28 juillet 1917.

M. LOEPER. — Harmonies, synergies et répercussions digestives. — *Progrès Médical*, 29 mai 1920.

M. LOEPER. — Quatre procédés simples d'examen de l'es-

- tomac. — *Leçons de Pathologie digestive*. V^e. Série (p. 1) 1922.
- M. LOEPER. — Les liquides à jeun. — *Leçons de Pathologie digestive*. V^e. Série (p. 23) 1922.
- M. LOEPER et G. MARCHAL. — Examen cytologique des liquides de digestion gastrique. — *C. R. de la Société de Biologie* Séance du 22 juillet 1922.
- M. LOEPER et G. MARCHAL. — Le fonctionnement de la muqueuse gastrique dans le cancer de l'estomac. — *Progrès Médical*. 11 novembre 1922.
- M. LOEPER et G. MARCHAL. — La constance de la leucogénèse intragastrique après ingestion de bouillon. — *C. R. de la Société de Biologie*. 18 novembre 1922.
- M. LOEPER et G. MARCHAL. — Le rôle de la leucogénèse intragastrique dans la digestion des albumines. — *C. R. de la Société de Biologie*. 18 novembre 1922.
- M. LOEPER et G. MARCHAL. — La leucopédèse gastrique après ingestion d'amidon. — *C. R. de la Société de Biologie*. 2 décembre 1922.
- M. LOEPER et G. MARCHAL. — Comment s'exerce le pouvoir amylolytique des leucocytes que la leucopédèse fait affluer dans l'estomac. — *C. R. de la Société de Biologie*. 16 décembre 1922.
- M. LOEPER et G. MARCHAL. — Action de certaines substances irritantes sur la leucopédèse gastrique. — *C. R. de la Société de Biologie*. 23 décembre 1922.
- M. LOEPER et G. MARCHAL. — L'action de quelques fer-

- ments digestifs sur la leucopédèse gastrique. — *C. R. de la Société de Biologie*. 20 janvier 1923.
- M. LOEPER et G. MARCHAL. — Leucopédèse gastrique et huile. — *C. R. de la Société de Biologie*. 27 janvier 1923.
- M. LOEPER et MARCHAL. — Leucopédèse gastrique et cristalloïdes. — *C. R. de la Société de Biologie*. 10 mars 1923.
- M. LOEPER et G. MARCHAL. — L'action des amers sur la leucopédèse gastrique. — *C. R. de la Société de Biologie*. 28 avril 1923.
- M. LOEPER et G. MARCHAL. — Disparition et digestion des leucocytes après la leucopédèse gastrique. — *C. R. de la Société de Biologie*. 13 mai 1923.
- M. LOEPER et G. MARCHAL. — L'épreuve de la leucopédèse gastrique dans les intoxications alimentaires d'origine protéique. — *C. R. Société Médicale des Hôpitaux*. (Bulletin du 27 juillet 1923, p. 1219.)
- M. LOEPER et G. MARCHAL. — Insuffisance de la leucopédèse gastrique dans les intoxications protéiques. — *C. R. de la Société de Biologie*. 21 juillet 1923.
- M. LOEPER et G. MARCHAL. — La leucopédèse gastrique. — *Annales de Médecine*. XIV. N° 4. Octobre 1923 (257-283).
- M. LOEPER et G. MARCHAL. — L'action leucopédétique et hyposécrétoire de l'atropine sur l'estomac. — *C. R. de la Société de Biologie*. 1^{er} mars 1924.

- M. LOEPER et G. MARCHAL. — Action hypoleucopéditique et hypersécrétante de l'ésérine. — *C. R. de la Société de Biologie*. 19 juillet 1924.
- M. LOEPER et G. MARCHAL. — Action leucopédétique de la section des nerfs vagues. — *C. R. de la Société de Biologie*. 19 juillet 1924.
- M. LOEPER et G. MARCHAL. — Leucopédèse gastrique et intoxication alimentaire. — *C. R. de la Société de Biologie*. 19 juillet 1924.
- WARFIELD T., LONGCOPE et J.-L. DONHAUSER. — A study of the proteolytic ferments of the large lymphocytes in a case of acute leukemia. — *Proceedings of the pathological Society of Philadelphia*. 1908 (287-295). (Anal. dans *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1909, p. 359).
- M^{lle} LOURIÉ. — Contribution à l'étude des éléments figurés du colostrum et du lait. — *Thèse (Paris)*, 1900.
- MALLOIZEL. — *Thèse de Doctorat ès-Sciences* 1905 (cité par Simon dans son article du *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1907).
- MANOUKHINE. — *Thèse (Saint-Petersbourg)*. 1911. De la leucocytolyse.
- MARFAN. — *Traité de l'allaitement*. — 2^e édition 1903 (p. 67).
- MARFAN. — La peroxydase du lait de femme. — *Journal de Physiologie et Pathologie générale*. 1920. N° 5, (p. 985).
- A. MARIE et A. DONNADIEU. — Leucogénèse et épithélium

intestinal. — *C. R. des Séances de l'Académie des Sciences*. 2^e semestre. 30 octobre 1911 (832-834).

P. MAURIAC et CABOUAT. — Contribution à l'étude des variations de la formule leucocytaire chez l'homme normal. — *Paris Médical*, 21 mai 1921.

P. MAURIAC et MOUREAU. — Les variations du nombre des leucocytes, leur mécanisme. — *Journal de Médecine de Bordeaux*. 25 janvier 1923, n° 1.

MICHEL. — Contribution à l'étude de la leucocytose digestive et des variations leucocytaires chez l'enfant. — *Thèse* (Paris), 1922.

F. MIGA. — La neutralisation des acides dans l'estomac et son mécanisme. — *Rousski Vrach*. 1^{er} août 1909. (Anal. dans *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1909, p. 1127).

MIRONESCO. — Rapports entre les leucocytes du sang des capillaires et ceux du sang veineux. — *R. C. de la Société de Biologie*. N° 20. 1922 (p. 42). Séances du 16 février et 2 mars à la Réunion roumaine de biologie.

E. MÜLLER und G. JOCKMANN — Über eine einfache Methode zum Nachweis proteolytischer Fermentwirkungen. — *Münchener Medizinische Wochenschrift*. 17 juillet 1906, n° 29.

et Über proteolytische Fermentwirkungen der Leucocyten. — *Münchener Medizinische Wochenschrift*. 31 juillet 1906, n° 31.

A. NICOLAS. — La karyokinèse dans l'épithélium intes-

- final. — *C. R. de la Société de Biologie*. 30 juillet 1887.
- A. NICOLAS. — Recherches sur l'épithélium de l'intestin grêle. — *Journal international d'anatomie et de physiologie*. VIII. 1881 (1-62).
- A. NORGAARD. — Sur la teneur en pepsine du contenu gastrique filtré et non filtré. — *Réunion danoise de Biologie*. 25 juin 1920. (Dans les *C. R. de la Société de Biologie*.)
- E.-L. OPIE. — Enzyme and antienzymes of inflammatory exsudats. — *Journal of experimental Medecine*. VII. 1905 (316-334).
- PAGNIEZ et PLICHET. — Recherches sur le mécanisme de la leucocytose digestive — Rôle de l'acide chlorhydrique. — *Presse Médicale*. 27 janvier 1923.
- JULIA F., PARKER et ELISABETH FRANKE. — An ereptic ferment in rabbit leucocytes. — *Journal of the Medical Research*. XXXVII. Novembre 1917 (p. 345).
- PAVLOW. — Le travail des glandes digestives. — *Traduction Pachon et Sabrazès*, 1901.
- J. PLAVINSKI. — Sur la leucocytose alimentaire. — *Thèse* (Tomsk), 1913. (Anal. dans *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1914, p. 104.)
- A. PLICHET. — La leucocytose digestive — Analyse et essai d'interprétation. — *Thèse* (Paris), 1924.
- J. POHL. — Ueber Resorption und Assimilation der Nahrstoffe. — *Archiv für experimentelle pathologie und pharmakologie*. XXV. 1889 (31-50).

- Q. POULAIN. — Lipase des ganglions lymphatiques à l'état normal et pathologique. — *C. R. de la Société de Biologie*. 15 juin et 13 juillet 1901.
- A. POULAIN. — Etude de la graisse dans le ganglion normal et pathologique. — *Thèse* (Paris), 1901-1902.
- A. PRENANT, P. BOUIN et L. MAILLARD. — *Traité d'Histologie*. — Tome II, 1911.
- G.-L. REGARD. — L'action tryptique des leucocytes fixés par l'alcool. — *C. R. de la Société de Biologie*. 17 décembre 1921 (p. 1144).
- FÉLIX RAMOND. — De l'absorption de la graisse par les leucocytes. — *C. R. de la Société de Biologie*. 9 juillet 1904.
- RENAUT. — De l'épithélium fenêtré des follicules clos de l'intestin du lapin et de ses stomates temporaires. — *C. R. des Séances de l'Académie des Sciences*. 1883. (2^e semestre) (p. 334).
- A. RESCH (de Zurich). — Lipase und Lymphocyten. — *Deutsches Archiv für klinische Medizin* (Leipzig). 1915 (179-189).
- RETTERER. — Origine et développement des plaques de Peyer chez les ruminants et les solipèdes. — *C. R. de la Société de Biologie*. 1892. (p. 253).
- CH. RICHET FILS et MATHIEU DE FOSSEY. — Anaphylaxie alimentaire au poisson; Désensibilisation. — *Société Médicale des Hôpitaux*. (Séance du 19 janvier 1923.)

- H. ROGER. — Recherches expérimentales sur la digestion des féculents. — *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique*. 1908. (217-283.)
- H. ROGER. — Action du suc gastrique sur la salive. — *C. R. de la Société de Biologie*. 1^{er} juin 1907 (p. 1021).
- H. ROGER et L.-G. SIMON. — Action synergique de la salive et du suc pancréatique. — *C. R. de la Société de Biologie* 8 juin 1907 (1070).
- H. ROGER et M. GARNIER. — Toxicité du contenu duodénal. — *C. R. de la Société de Biologie*. 23 mai 1908.
- W. ROTH et H. STRAUSS. — Untersuchungen über den Mechanismus der Resorption und Secretion in menschlichen Magen — *Zeitschrift für Klinische Medizin*. 1899 (144-194).
- RÜDINGER. — Ueber die Einwanderung der Leukocyten in den Tractus intestinalis — Sitzung am 11 december 1894. — *Gesellschaft für Morphologie und Physiologie in München*.
- SCHAFER. — On the part played by amœboïd cells in the process of intestinal absorption. — *Journal international mensuel d'Anatomie et de Physiologie*. II. 1885 (6-29).
- SCHIFF. — Leçons sur la physiologie de la digestion. — Florence. Tome II, 1867 (p. 336).
- A. SCHIFF. — Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Pepsin-secretion und zur medicamentösen Beeinflussbarkeit der Magensaftsecretion durch Atropin und Pilocarpin. — *Archiv für Verdauungskrankheit*

- 1900 (107-149). (Anal. dans *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1900, p. 655).
- O. SCHUMM. — Nachtrag zu meiner Abhandlung « Über ein proteolytisches Ferment im Blut bei myelogener Leukämie ». — *Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie*. 1904 (461).
- L.-G. SIMON. — Contribution à l'étude de l'appareil lymphoïde de l'intestin. *Thèse* (Paris), 1903.
- L.-G. SIMON. — Activité diastasique de la salive. — *Journal de Physiologie et Pathologie générale* 1907, (p. 261).
- SPILLMANN et BRUNTZ. — Sur le rôle éliminateur des leucocytes. — *C. R. Séances Académie des Sciences*, 16 janvier 1911. — et sur l'excrétion artificielle des leucocytes éliminateurs : *Réunion biologique de Nancy*, 14 mars 1911.
- STASSANO. — Sur le rôle des leucocytes dans l'élimination. — *C. R. des séances de l'Académie des Sciences*, 8 juillet 1901, (p. 110-113).
- STASSANO et BILLON. — Sur l'augmentation dans la muqueuse intestinale du pouvoir favorisant de la digestion trypsique par l'afflux expérimental de leucocytes et par l'hypérémie physiologique de la digestion. — *C. R. de la Société de Biologie*, 26 juillet 1902, (p. 1101).
- STASSANO et BILLON. — Nouvelles contributions à la physiologie des leucocytes. — *C. R. des séances de l'Académie des Sciences*, 11 août 1902, (p. 322).

- J. STEINHAUS. — Les métamorphoses et la gemmation indirecte des noyaux dans l'épithélium intestinal de la *Salamandra maculosa*. — *Archives de la physiologie normale et pathologique*. 1888 (p. 60).
- PH. STOHR. — Ueber das Epithel des menschlichen Magens. — *Verhandlungen der Physikal Medizin Gesellschaft zu Würzburg*, N. F. — Band XV — 1881 (101-119).
- PH. STOHR. — Über die Lymphknöchten des Darmes. — *Archiv für Mikroskopische Anatomie* XXXIII, 1889 (255-283).
- PH. STOHR. — Ueber die Entwicklung der Darmlymphknötchen und über die Rückbildung von Darmdrüsen. — *Archiv für Mikroskopische Anatomie*. LI, 1898 (p. 55).
- PH. STOHR. — Manuel technique d'histologie. — 3^e Edition Française complètement remaniée d'après la 10^e Edition Allemande par P. Mûlon.
- M. TCHERNORUZKI. — Ueber die Fermente der Leukocyten. — *Zeitschrift für Physiologische Chemie*. LXXV, 1911 (216-231).
- TINEL et SANTENOISE. — Les variations de la formule leucocytaire sous l'influence d'actions nerveuses immédiates. — C. R. de la *Société de Biologie*, 22 octobre 1921.
- R. TURRO. — Origine des diastases bactériolytiques. — *Journal de Physiologie et Pathologie générale* 1922, n° 3 (p. 376).

- J. TUITOVICH. — Influence de la pilocarpine sur la sécrétion des glandes gastriques. — *Medicinskoie Obozrenié*. — 26 juin et 3 juillet 1902 (p. 1145 et 1208). (Anal. dans le *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1902, p. 926.)
- E. WEILL et THEVENET. — Des éléments figurés du colostrum et du lait chez la femme. — *Archives de médecine des enfants*, VI, 1903, (470-486).
- PAUL WEILL. — A propos de la leucocytose digestive. — *Réunion Biologique de Strasbourg*, 16 avril 1920.
- E. WERTHEIMER. — Sur quelques faits relatifs au balancement entre la circulation superficielle et la circulation viscérale. — *Archives de Physiologie normale et pathologique*. 1891 (547-560).
- A. WOLF. — Les mouvements amœboïdes des lymphocytes et leur influence sur la pathologie générale. — *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique*. 1903 (754-764).
- ZAWARYKIN. — Ueber die Fettresorption in Dünndarm. — *Pflügers Archiv* XXXI, 1883. (Cité dans le mémoire de Heidenhain.)
-

